

**EXPERIMENTELLE UNTERSUCHUNG
ZUR WIRKUNG EINES TRANQUILIZERS (PRAZEPAM)
AUF DIE BEANSPRUCHUNG
AM BILDSCHIRMARBEITSPLATZ**

CORNELIA TAUBER-BACHMANN

1982

Dissertations- und Fotodruck ANNELIESE SCHUBERT
Corneliusstraße 21 · 8000 München 5 · Telefon 2014774

Aus dem Institut für Arbeitsphysiologie
der Technischen Universität München
Direktor: Prof. Dr. med. W. Müller-Limmroth

EXPERIMENTELLE UNTERSUCHUNG
ZUR WIRKUNG EINES TRANQUILIZERS (PRAZEPAM)
AUF DIE BEANSPRUCHUNG AM BILDSCHIRMARBEITSPLATZ

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Cornelia Tauber-Bachmann
aus Traunstein

1982

Mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin der
Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. H. Krueger
Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. W. Müller-Limmroth
Dekan: Prof. Dr. med. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 25. Mai 1982



Meinen Eltern

INHALTSVERZEICHNIS

1. Einführung	
1.1. Menschliche Beanspruchung am Bildschirm- arbeitsplatz.....	1
1.2. Leistung und Beanspruchung.....	2
1.3. Ambulanter Einsatz von Psychopharmaka.....	5
2. Kriterien für die Beurteilung der mentalen Beanspruchung	
2.1. Stoffwechselgrößen.....	7
2.2. Operationale Daten.....	7
2.3. Informationstheoretische Überlegungen.....	8
2.4. Physiologische Überlegungen.....	10
2.5. Psychologische Überlegungen.....	13
3. Psychophysiologische Einflußfaktoren auf die men- tale Arbeit	
3.1. Motivation.....	14
3.2. Vigilanz und Ermüdung.....	16
3.3. Circadianer Rhythmus und Schlaf.....	18
3.4. Intelligenz und Lernen.....	19
4. Problematik der Beurteilung des pharmakologischen Einflusses.....	21
5. Pharmakologie	
5.1. Benzodiapine und ihre Wirkungen.....	23
5.2. Pharmakokinetik des Prazepan.....	25
5.3. Klinisches Wirkungsspektrum von Prazepam..	29
6. Versuche	
6.1. Versuchsaufbau.....	30
6.2. Versuchsanordnung.....	36
6.3. Versuchspersonen.....	37
6.4. Versuchsablauf.....	38
6.5. Auswertung.....	40
7. Ergebnisse	
7.1. Reaktionszeiten.....	41
7.2. Lesefehler.....	43
7.3. Pulsrate.....	44
7.4. Fragebögen.....	47

8. Diskussion.....	52
9. Zusammenfassung.....	54
10. Anhang.....	57
11. Literaturverzeichnis.....	70

Nachwort

Lebenslauf

1. EINFÜHRUNG

1.1. Menschliche Beanspruchung am Bildschirmarbeitsplatz

In den letzten Jahren sind die Möglichkeiten des Rechneinsatzes in der Bürotechnik explosionsartig gestiegen. Das Vordringen von Bildschirmen mit Tastatur, Eingabe- und Ausgabemedium des Rechners, in die Arbeitswelt ist ein deutliches Zeichen dieser Entwicklung. Während 1968 ein Bildschirm noch eine Seltenheit war, wurde die Zahl der in der Bundesrepublik eingesetzten Geräte für 1978 auf 40000 bis 50000 geschätzt. Für 1985 erwartet man eine Zahl von ca. 500000 Geräten (34). Bildschirme finden sich in den verschiedensten Arbeitsbereichen wie z.B. Textverarbeitung, Dialogarbeit, Dateneingabe und Datenausgabe. Da sich diese Tätigkeiten zum Teil erheblich unterscheiden, kann man eigentlich nicht von einem Bildschirmarbeitsplatz sprechen, sondern eher von einer Arbeit am Bildschirm. Der Bildschirm, das von allen gemeinsam benutzte Hilfsmittel, stellt allerdings besondere Anforderungen an den Menschen. Mit zunehmender Rationalisierung durch Maschinen ist nicht mehr die rein körperliche Leistung ausschlaggebend, sondern die Fähigkeit zur Informationsaufnahme und -verarbeitung und weiter zur Steuerung, Planung und Überwachung. Die Entscheidungen, die am Bildschirm getroffen werden, sind oft weitreichender Art. Der wesentliche Faktor für die Arbeitsanforderung ist also die geistig-sensorische Beanspruchung. Dabei ergibt sich das Problem, die mentale (in Gegensatz zur mo-

torischen) Belastung im Sinne einer Dauerleistungsgrenze meßtechnisch zu ermitteln. Denn während die physische Beanspruchung relativ einfach durch physiologische Parameter, d.h. Arbeitspuls und Erholungspuls, beurteilt werden kann (35, 25, 57, 63, 33), hat man für die mentale Leistungsfähigkeit kein meßbares physiologisches Äquivalent. So ist man auf diesem Gebiet auf die Beurteilung vieler Einzelparameter angewiesen, um die Arbeitsbeanspruchung bewerten zu können. Der Wirkungsinhalt ist eben zu komplex, um durch einen eindeutigen Parameter bestimmt werden zu können. Aus arbeitsmedizinischer Sicht treten damit am Bildschirm körperliche Abnutzungerscheinungen in den Hintergrund, während seelische Störungen überwiegen können. Daraus können körperliche Schäden an allen Organen als Langzeitfolgen resultieren, die z.B. durch Zeitdruck, psychische und mentale Überbelastung verursacht sind.

1.2. Leistung und Beanspruchung

Für den Begriff "Beanspruchung" wird allgemein die Definition von HOYOS (26) angenommen:

"Beanspruchung ist die Summe aller durch unterschiedliche individuelle Eigenschaften bedingten unterschiedlichen Auswirkungen der Belastung im Menschen."

Die Anforderungen eines Arbeitsplatzes schematisiert SCHMIDTKE (57) folgendermaßen (Abb. 1):

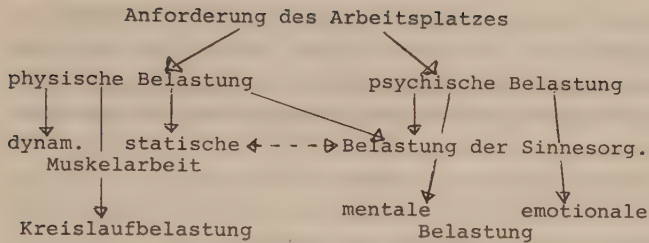


Abb. 1: Schematische Darstellung der Belastung am Arbeitsplatz

Es ist klar, daß bei vorwiegend geistiger Tätigkeit die psychische Beanspruchung im Vordergrund steht, auf die in der vorliegenden Untersuchung eingegangen wird. Dabei ergibt sich das Problem der Meßbarkeit der Beanspruchung durch eine Dauerleistung.

Bei der physischen Leistung kann man vom physikalischen Begriff ausgehen und den abstrakten Begriff der Leistung messen im Sinne einer Arbeit, die in einer bestimmten Zeit verrichtet wird. Am Bildschirm jedoch ist die Leistung in vielen Fällen nicht leicht zu ermitteln. Schlechte Leistung muß nicht in jedem Fall negative Auswirkungen zur Folge haben, und gute Leistung zeigt nicht notwendigerweise ein besseres Ergebnis als mittelmäßige. Bei der geistig-sensorischen Arbeit am Bildschirm fehlt also die äußerlich erkennbare Sachleistung und damit auch die Rückkopplung im Sinne eines Feed-back auf die leistungsbestimmenden Faktoren (57). Neben technischen Faktoren (Werkzeuge, Bedienungs- und Steuerelemente, Anzeigen, Sitze) und

organisatorischen Vorbedingungen (Arbeitseinteilung, Arbeitsablauf), die vom Büro bzw. Arbeitgeber bestimmt werden, beeinflussen größtenteils die menschliche Leistungsfähigkeit und Leistungsbereitschaft die Arbeitsleistung.

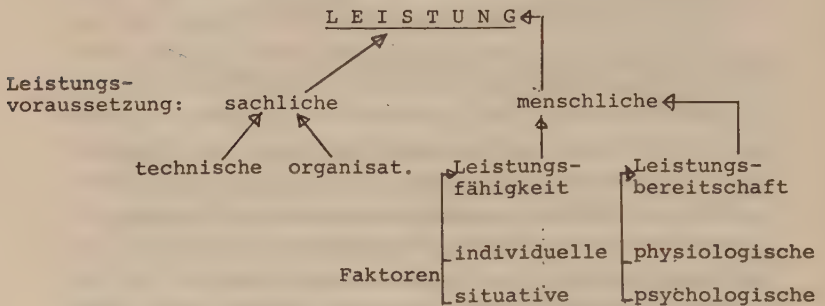


Abb. 2: Gliederung der menschlichen Leistungsvoraussetzungen (57)

Abb. 2 zeigt schematisch die Parameter, von denen die menschliche Leistung abhängt. Unter Leistungsfähigkeit versteht man die Faktoren, die der Leistung voraussetzen sind, die je nach Leistungsbereitschaft ausgeschöpft werden, nämlich Intelligenz, Eignung zu einer Arbeit und die Arbeitsbedingungen wie Lärm, Beleuchtung und Klima (Luftfeuchtigkeit, Temperatur). Die menschliche Leistungsbereitschaft hängt dagegen von anderen Vorbedingungen ab wie Kondition und Ausdauer, Disposition und in starker Weise von den die Leistungsbereitschaft beeinflussenden psychologischen Faktoren

wie Antrieb und Motivation, Stimmung und Arbeitsklima.

Kondition und Ausdauer lassen sich trainieren. Die Disposition hängt von der vegetativen Gesamtlage, dem Gesundheits- und Ernährungszustand ab. Da ein objektiv meßbares Arbeitsergebnis bei der Arbeit am Bildschirm oft nicht vorliegt und die Parameter, die sie beeinflussen zu komplex und miteinander verzahnt sind, wohl aber die Schnelligkeit der Arbeitsverrichtung, in diesem Fall der Auffassung und Verarbeitung von Information, ein Maß für die menschliche Leistung ist, kann man bei sonst konstanten Randbedingungen die Verarbeitungszeit einer Information zum Maß für die Leistung machen.

1.3. Ambulanter Einsatz von Psychopharmaka

Schon 1965 wurden in der Bundesrepublik Deutschland etwa 375 Mio DM für psychotrope Medikamente ausgegeben, 12 % davon waren Tranquillizer (3). Diese weiter steigenden Zahlen lassen sich nicht mit einer gesteigerten Belegung in psychiatrischen Kliniken korrelieren. Die meisten Tranquillizer werden neben stationären Gaben in fast allen medizinischen Fachrichtungen hauptsächlich in der ambulanten Praxis verschrieben. Etwa 20 bis 25 % der Kranken in der Allgemeinpraxis werden mit Psychopharmaka versorgt. Dafür mag es verschiedene Gründe geben: "Stress", dauernde Anspannung, Isolierung zu Hause und am Arbeitsplatz, die Unfähigkeit, Erlebnisse ausreichend zu verarbeiten, die Auflösung der familiären und sozialen Gemeinschaft. Welche Gründe im einzelnen zutreffen könnten, soll hier nicht weiter untersucht werden. Die große Gefahr in der ambulan-

ten Gabe von Tranquilizern liegt in ihren Nebenwirkungen. Die sehr stark vorangetriebene Entwicklung neuer Tranquilizer aus der Gruppe der Benzodiazepine folgt dem Wunsch, einen Tranquilizer zu finden, der innere Unruhe und Angst dämpft, ohne gleichzeitig zu sedieren oder das Wachheitsniveau abzusenken. Denn gerade auch eine extreme Müdigkeit oder eine Blockierung der Motivation durch Nivellierung emotionaler Vorgänge würde zu einer vermehrten Beanspruchung und Belastung am Arbeitsplatz führen. Es ist deshalb für die ambulante Behandlung wichtig, die eventuellen sedierenden Nebenwirkungen eines Tranquilizers und den optimalen Zeitpunkt der Medikamenteneinnahme festzustellen, bei dem während der Arbeitszeit die geringsten sedativen Nachwirkungen auftreten. Ziel der vorliegenden Untersuchung ist es, die mögliche sedative Nachwirkung oder Nebenwirkung eines Tranquilizers (in diesem Falle Prazepam) für die Arbeit am Bildschirm durch Messung der motorischen und mentalen Reaktionszeiten, der Anzahl der Lesefehler, des Pulses und durch psychologische Fragebögen aufzudecken und den günstigsten Zeitpunkt für die Einnahme zu ermitteln.

2. KRITERIEN FÜR DIE BEURTEILUNG DER MENTALEN BEANSPRUCHUNG

2.1. Stoffwechselgrößen

Obwohl das Gehirn einen relativ hohen Anteil am Energiegrundumsatz hat - 18 %, das Herz nur 9 % (56) - und bei mentaler Belastung der Energieumsatz zunimmt, läßt sich diese Umsatzerhöhung nicht auf die erhöhte Aktivität des ZNS zurückführen. Man schreibt sie einer reflektorisch bedingten Erhöhung des Muskeltonus zu (56). Als Modell ist nun vorstellbar, daß ungeordnete Denkvorgänge bei mentaler Arbeit in geordnete übergeführt werden, die Zahl der aktiven Elemente jedoch gleichbleibt und der Stoffwechsel des Gehirns sich nur minimal erhöht (33).

2.2. Operationale Daten

Wie schon in der Einführung erläutert, ist es sehr schwer, erbrachte Leistung am Bildschirm objektiv meßbar zu machen. Man weicht deshalb in wissenschaftlichen Experimenten darauf aus, die Geschwindigkeit und die Genauigkeit der Erfüllung einer Aufgabe zu messen. Eine umfassende Information über die mentale Leistung und Beanspruchung können diese Werte jedoch wegen ihrer multifaktoriellen Beeinflussung nicht geben (s. 1.2.). Der Mensch ist ein adaptives System und kann sich leicht der Objektivierbarkeit entziehen (67). Trotzdem kann auf die Erfassung von operationalen Daten nicht verzichtet werden, denn dadurch wird zumindest ein Teilaspekt der mentalen Belastung der objektiven Beurteilung zugänglich gemacht.

Bei konstanten Bedingungen im Labor können, da im Experiment gute Motivation vorausgesetzt werden kann, vergleichende Untersuchungen angestellt werden. Um den Vorgang bei einer bestimmten Arbeit zu untersuchen, wird man sie in ihre Elementararbeiten aufteilen und schon auf dieser Ebene Anhaltspunkte über den Schwierigkeitsgrad und die Komplexität der Aufgabe erhalten. Von den Versuchspersonen wurde in dieser Untersuchung das Erkennen von Buchstabenkombinationen gefordert. Da man am Gehirn die erfolgte Informationsaufnahme und Kurzzeitgedächtnisspeicherung nicht messen kann, muß der eigentliche Verarbeitungsprozeß mit einem Ausgabeprozeß gekoppelt sein. Als Ausgabeprozeß eignet sich lautes Lesen, denn Sprechen und Lesen sind in früher Jugend erlernte Verhaltensmuster, die größtenteils auf automatisierten Bahnen verlaufen. Lernprozesse finden nicht mehr oder nur noch in geringem Maße statt.

2.3. Informationstheoretische Überlegungen

Zur Beurteilung der mentalen Arbeit gibt es zwei Denkansätze: einen informationstheoretischen und einen physiologischen. Auf beide wird in diesem und im folgenden Abschnitt eingegangen.

Abb. 3 gibt einen schematischen Überblick über die Informationsflüsse im ZNS, die zwischen die Aufnahme von Information und den Ausgabeprozeß geschaltet sind.

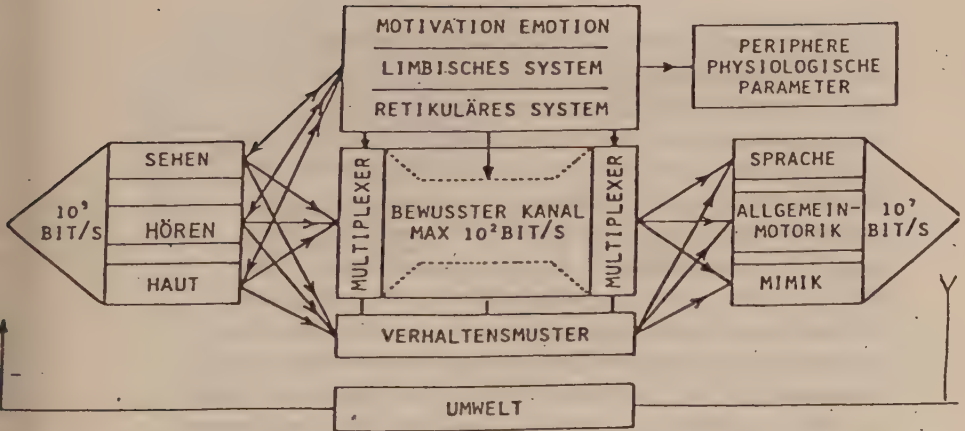


Abb. 3: Schematischer Überblick über die kortikalen Informationsflüsse

Danach werden im Wachzustand maximal 10^9 bit/s durch die verschiedenen Rezeptoren aus der Umwelt aufgenommen.

Hauptsächlich erfolgt die Informationsaufnahme durch Auge, Ohr, Labyrinth und Tastsinn, das olfaktorische und gustatorische System. Dieser Informationsfluß ist in der bewußten Bahn stark reduziert, die bewußte Kanalkapazität beträgt maximal nur 10^2 bit/s. Der bewußte Kanal wird nach Bedarf auf verschiedene Sinnesqualitäten oder bestimmte Denkprozesse umgeschaltet. Auf der Ausgabeseite wird die Information über die Sprache, die Mimik und die allgemeine Motorik an die Umwelt weitergegeben. Der maximale Informationsfluß beträgt 10^7 bit/s (27). Der größte Teil der Information wird also über unbewußte Bahnen geleitet und kommt aus angeborenen oder erlernten gespeicherten Programmen. Für die Koordination und Umschaltung der einzelnen Informationsflüsse

auf die bewußte Bahn ist die *Formatio reticularis* im Hirnstamm verantwortlich. Ihre Funktion ist im Schema durch einen Multiplexer angedeutet. Die informationstheoretischen Bewertungsverfahren gehen von der Begrenztheit des bewußten Kanals aus. Bei der Doppelarbeitsmethode (8, 11) verlangt man zusätzlich zur mentalen Arbeit eine zweite, leicht quantifizierbare Arbeit. Dadurch kann bestimmt werden, wie groß neben der Hauptaufgabe der verbleibende Rest an bewußter Leistungskapazität ist. Bei konstanter Kanalkapazität liefert das Ergebnis ein operationales Maß für die Hauptaufgabe. Bei konstanter Hauptaufgabe umgekehrt ein operationales Maß für Veränderungen der Kanalkapazität, deren Grenze mit dem Wachheitsgrad schwankt und durch Pharmaka beeinflusst werden kann (29, 41).

2.4. Physiologische Überlegungen

Der physiologische Denkansatz geht aus von der *Formatio reticularis*, einem Nervengeflecht im Hirnstamm, dem zentralen Regulationszentrum für die Aktivität der Großhirnrinde. Sie beeinflusst die vegetative Gesamtlage des Organismus (Abb.4).

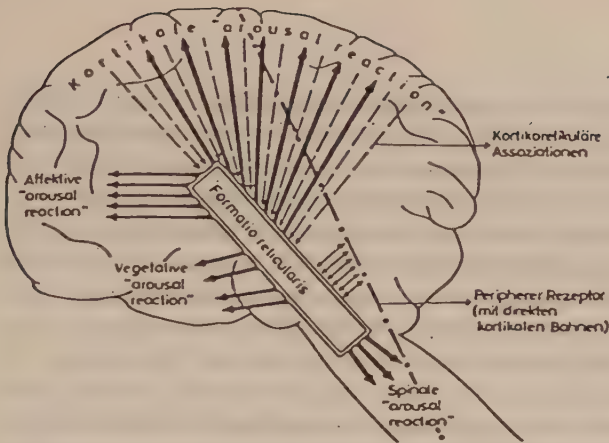


Abb. 4: Schema der Formatio reticularis
aus MÜLLER-LIMMROTH (40)

Es besteht also die Möglichkeit, die Verstellung vegetativer Parameter mit der mentalen Arbeit zu korrelieren. Der allgemeine Aktivitätspegel der Formatio reticularis steht in engem Zusammenhang mit dem Schlaf-Wach-Rhythmus und dadurch mit der Leistungsbereitschaft des Organismus (39). Beim Übergang vom Wachen zum Schlafen zeigen viele Neurone der Formatio reticularis (FR) eine Verminderung der Entladungsfrequenz, andere zeigen eine Rhythmisierung (19). Die Leistungsbereitschaft steigt mit dem Aktivitätsgrad der FR bis zu einem Maximalwert, bei dessen Überschreiten die Aktivität der FR wieder abnimmt.

Über unspezifische Kollateralbahnen aktivieren die sensorischen Eingänge die FR. Über rücklaufende direkte und indirekte Bahnen wirkt andererseits die

FR hemmend auf die spezifischen Sinnesbahnen und hemmt so den kortikalen Einfluß. Die FR hat also drei verschiedene Wirkungen auf die Informationsverarbeitung: Sie steuert den Gesamtfluß an Information, sie lenkt Größe und Aktivität der bewußten Bahn. Primär wird zwar die Grundaktivität über den Tag-Nacht-Rhythmus gesteuert, aber zu einer optimalen kortikalen Arbeitsleistung benötigt man zusätzliche Stimulierung durch die Sensorik (2, 17, 22, 46, 58, 61).

Zwischen der FR und dem Hypothalamus bestehen enge Verbindungen. Über den Hypothalamus ist die FR an der Steuerung des vegetativen und autonomen Nervensystems sowie des Endokriniums beteiligt. Ebenso hat sie Verbindungen zum limbischen System, über das sie wiederum den Hypothalamus beeinflusst. Elektrische Reizungen im Gebiet des limbischen Systems, das auch als Sitz der Motivation betrachtet wird (37), lösen Emotionen aus.

Der physiologische Denkansatz geht also von der Auswirkung des Aktivitätspegels der FR auf periphere physiologische Parameter aus. Hier sind zu erwähnen Hautleitfähigkeit (46, 17, 1), psychische Pupillenreaktionen (20, 24, 9, 10, 38), das evozierte Potential (29, 41) und die allgemeine Körpermotorik (51, 60).

Sehr gut scheint sich auch die Pulsrate für die Bewertung mentaler Arbeit zu eignen, denn sie wird neben allerdings recht bedeutenden Komponenten wie Atmung, Pressorezeptoren und endogene circadiane Rhythmen von dem in der Medulla oblongata liegenden Kreislaufzentrum reguliert, das vegetativen Einflüssen unterliegt (31).

Obwohl sehr lange vermutet wurde, daß die Pulsvariabilität ein sehr genauer Indikator für die mentale Arbeit ist, erwies sich die Herzfrequenz als genauer (6). SCHMIDTKE (57) fand, daß die Pulsrate beim Autofahren in Abhängigkeit von der Fahrgeschwindigkeit ansteigt, ebenso bei sehr langsamen Geschwindigkeiten. Die Pulsrate ist also ein Indikator sowohl für den Grad der Aufmerksamkeit als auch für die emotionelle Anspannung. Ein Pulsanstieg weist damit nicht zwingend auf eine mental-konzentrativen Anspannung hin. STRASSER (65) und SAYERS (53) bezweifeln wegen des geringen Energieverbrauchs einen Pulsanstieg bei mentaler Tätigkeit.

2.5. Psychologische Überlegungen

Schon bei der rein physischen Leistung spielt die Motivation neben anderen emotionalen Faktoren eine entscheidende Rolle. In verstärktem Maß ist sie bei mentaler Arbeit von Bedeutung. Eine Blockierung der Motivation kann eine Arbeit unerträglich machen, negative Emotionen, die mit dem Arbeitsplatz verbunden werden, senken die Dauerleistungsgrenze unter die geforderte Arbeitsleistung. Zudem sind persönliche Faktoren von Bedeutung. Die subjektive Beurteilung einer Arbeit durch Befragung der Probanden mag zwar im Vergleich zu naturwissenschaftlichen Methoden sehr ungenau erscheinen, ist aber die einzige Möglichkeit, Aussagen über diese Größen zu erhalten.

3. PSYCHO-PHYSIOLOGISCHE EINFLUSSFAKTOREN AUF DIE MENTALE ARBEIT

Neben vielen technischen Parametern wie Signaldauer, Signalintensität, Beleuchtung, Anordnung der Tastatur und Arbeitsplatzgestaltung sind auch die psychologischen Faktoren wichtig. Da sie sehr zahlreich und vielschichtig sind, würde eine vollständige Darlegung der psychologischen Überlegungen den Rahmen dieser Ausführungen sprengen. Viele Gebiete der Psychologie von der Farbenlehre bis zur Gruppendynamik spielen mit in die Arbeitspsychologie herein: Es kann deshalb hier nur auf die wichtigsten Ursachen eingegangen werden.

3.1. Motivation

Die Motivationsforschung steht vor zwei grundsätzlichen Fragen: a) Warum wird ein Organismus aktiv? b) Unter welchen Bedingungen wählt ein Organismus eine bestimmte Art der Reaktion?

HOYOS (26) geht von dem Grundsatz aus, daß jeder Mensch seine eigenen Bedürfnisse zu erfüllen sucht. Für ihn ist Motivation ein Leistungswille, eine erworbene Disposition, eine bestimmte Art von Befriedigung anzustreben. Motivation ist eine psychische Anspannung, die für das Handeln überhaupt notwendig ist und die sich auf ein geeignetes Ziel konzentriert, um den Bedürfniszwang in einen befriedigenden Zustand überzuführen. Der Motivationsprozeß hat also zwei Ziele: Lust zu suchen (Hoffnung auf Erfolg), Unlust zu vermeiden (Furcht vor Mißerfolg). Der Mensch hat

gelernt, bestimmte Signale mit Lust bzw. Unlust zu verknüpfen und trägt damit eine gewisse Erwartungshaltung, die ihn zusammen mit der subjektiven Erfolgswahrscheinlichkeit zum Handeln anregt. Die Motive sind Zwischenprozesse des Bewußtseins, um sich selbst zu aktivieren. Das Erfolgsrisiko wird nach Erfahrung abgeschätzt. Das Motiv und die subjektive Erfolgswahrscheinlichkeit werden gegeneinander abgewogen und ergeben schließlich die persönliche Entscheidung. Eine erbrachte Arbeitsleistung wird von der Umwelt belohnt und fördert den Motivationsprozeß im Sinne einer Rückmeldung.

ATKINSON hat eine Reihenfolge der Bedürfnisse angelegt, die im Arbeitsprozeß erfüllt werden sollen:

- 1) physiologische Bedürfnisse, vor allem Durst und Hunger
- 2) Bedürfnis nach Sicherheit (finanziell und psychisch)
- 3) Bedürfnis nach Zugehörigkeit zu einer Gruppe
- 4) Ich-Bedürfnisse: Anerkennung und Respekt von anderen, aber auch Selbstvertrauen, eigenes Wissen und eigene Leistung
- 5) Bedürfnis nach Selbstverwirklichung.

Der Mensch wird sich an dem Arbeitsplatz am wohlsten fühlen und damit die bestmögliche Arbeitsleistung erbringen, an dem er alle 5 Bedürfnisstufen befriedigen kann; er wird aber auch an dem Arbeitsplatz gut sein, an dem nur die ersten 4 Punkte erfüllt werden können (57, 26).

Eine Reihe amerikanischer Studien faßt unter den das Arbeitsverhalten beeinflussenden Faktoren folgendes zusammen (23):

- 1) allgemeine Opferbereitschaft (jeder nimmt Härten auf sich, wenn alle Gruppenmitglieder daran teilhaben)
- 2) Teilnahme an Gruppentätigkeiten (jeder arbeitet aktiv am gemeinsamen Ziel mit)

- 3) Fortschrittserlebnis (Erfolge müssen der Gruppe bewußt sein)
- 4) Toleranz und Freiheit innerhalb der Gruppe
- 5) Vertrauen zum Vorgesetzten.

3.2. Vigilanz und Ermüdung

Wachheit oder Vigilanz wird definiert als Zustand hochgradigen physiologischen Wirkungsgrades (44). Die nervösen Strukturen sind schon für schwache sensorische Reize empfänglich und die Reaktionszeiten sind optimal. Für Aktivierung und Dämpfung ist die *Formatio reticularis* verantwortlich. Mit steigender Vigilanz steigt auch ihr Aktivitätspegel. Er hängt ab von der Größe des Einstroms von Reizen, von der Häufigkeit der Erfolgserlebnisse, dem Sympathikotonus und dem Tagesrhythmus. Während ein Schlafmangel von nur einigen Stunden die Vigilanz nicht sonderlich beeinträchtigt, senkt eine Vorbelastung, die über der Dauerleistungsgrenze liegt, den Wachsamkeitsgrad so weit ab, daß bestimmte Tätigkeiten unmöglich ausgeführt werden können (57). Nach langdauernder Arbeit, die hohe Konzentration erfordert, oder schwerer körperlicher wie auch monotoner Arbeit, tritt zentrale (psychische) Ermüdung im Sinne einer Blockierung oder Hemmung ein. Auch schlechte Arbeitsbedingungen wie Lärm, Hitze und schlechte Beleuchtung, persönliche Probleme, Interesselosigkeit, Krankheiten und Schmerzen lassen psychische Ermüdung beim einzelnen schneller auftreten. Zentrale Ermüdung äußert sich objektiv in einer Verlangsamung der Reizübermittlung, einer Herabsetzung der Aufmerksamkeit, Behinderung des Denkens und Entscheidens, Beeinträchtigung der Sinnes-

wahrnehmung, der sensomotorischen Funktionen und der Koordination (21, 56). Subjektiv treten Unlustgefühl, Schläfrigkeit, Reizbarkeit und Depressionen auf (56,3). Vor allem monotone, gleichförmige Arbeit bei der Überwachung und Kontrolle am Bildschirm stört das Gleichgewicht zwischen aktivierenden und dämpfenden Neuronen. Bei monotoner Reizsituation adaptieren sich die Nervenleitungen durch eine verminderte Impulsfrequenz, die das Wachheitsorgan *Formatio reticularis* mit weniger Einflüssen versorgen, d.h. der Aktivitätspegel sinkt (42).

GRANDJEAN (21) meint sogar, daß sich der Mensch nicht lückenlos konzentrieren kann und dadurch kurz immer wieder seine Aufmerksamkeit blockiert ist. Je müder er ist, desto häufiger kehrt die Blockierung wieder, ähnlich der Lidschlaghäufigkeit bei anstrengendem fixierten Sehen. Dadurch werden häufig Signale nicht registriert. Je häufiger Signale pro Zeiteinheit auftreten, desto größer ist der Prozentsatz ihrer Registrierung durch den Überwacher (3). Wird die Ermüdung nicht beachtet und gibt der Mensch seinem Schlafdrang nicht nach, kann sie in chronische Erschöpfung münden.

Zentrale Ermüdung kann jedoch schlagartig verschwinden, wenn neue sensorische Eindrücke über die *Formatio reticularis* geleitet werden. Dies ist bei neuer Tätigkeit, neuer Information, affektiver Umstimmung und Gefahr der Fall (21, 57). Die periphere (=muskuläre) Ermüdung kann dagegen erst nach Auffüllen ihrer Energiereservoirs beseitigt werden.

Eine andere Erklärung bietet dagegen die Filtertheorie für die Ermüdung. Das Bewußtsein wird als Kanal gesehen, vor den ein Filter geschaltet ist, das nur eine bestimmte Anzahl von Signalen durchläßt. Je müder der Mensch ist, desto undichter wird das Filter

und desto mehr nebensächliche Signale läßt es durch (Abnahme der Aufmerksamkeit und Konzentration) analog zum Rauschen eines Lautsprechers in der Akustik, wo neben Nutzsignalen auch andere Signale durchgelassen werden (57).

3.3. Circadianer Rhythmus und Schlaf

Die circadiane Periodik, der Tagesrhythmus, bildet sich beim Neugeborenen erst nach den ersten Lebenswochen und -monaten aus. Ein endogener Rhythmus ist wahrscheinlich genetisch fixiert, legt sich aber erst mit dem Reifen der Sinnesorgane auf 24 Stunden fest (4). Der Circadianrhythmus ist autonom im ZNS organisiert (43, 4), ist aber unter normalen Umweltbedingungen hauptsächlich eine Funktion der Beleuchtungsstärke. In Anlehnung an die Schwingungslehre bezeichnet ASCHOFF die Anpassung des Circadianrhythmus als Synchronisation.

Unter konstanten Bedingungen (Bunkerversuch) verlängert sich der Schlaf-Wach-Rhythmus über 24 Stunden hinaus im Durchschnitt auf 24,5 Stunden (45). Bei Registrierung verschiedener vegetativer Parameter zeigte sich, daß jede Funktion eine ihr eigene Rhythmisdauer hat, die sich ohne Umweltänderung ziemlich bald einstellt. Unter normalen Bedingungen ergibt sich hier bei uns eine Aktivitätskurve, die ihre Maxima von ca. 9 - 12 h und 15 - 18 h hat und deren Minimum bei ca. 3 h liegt. Die Aktivität steht im reziproken Verhältnis zur Reaktionszeit auf äußere Impulse. Der Schlaf und die Schlafdauer vor allem sind nicht dem Grad der Ermüdung, sondern der circadianen Periodik unterworfen. Es wechseln in einem längeren Beobachtungs-

zeitraum vielmehr Zeiten von erhöhter Aktivität und verminderter Ruhezeit mit Zeiten von verminderter Aktivität und verlängerter Ruhezeit ab.

Normalerweise werden 24 % einer Gesamtperiode zur Ruhe benötigt. Schlaf ist eine aktive Leistung des Gesamtorganismus zur Erholung (5, 4), nicht nur ein Funktionszustand des Gehirns. Im Schlaf überwiegt der Einfluß des Parasympathikus, er senkt Blutdruck und Atemfrequenz, Herzfrequenz und Schweißsekretion. Das Gehirn ist sehr unempfindlich gegenüber neuen Impulsen; es hat Gelegenheit, bereits gespeicherte Information zu ordnen und zu verarbeiten (Traum). Wie nun Schlaf induziert wird, ob durch ständige Nervenimpulse z.B. aus dem Carotis-Sinus, die den Wachheitszustand auf einmal zum "Umkippen" bringen, oder durch biochemische Faktoren, die sich anhäufen, ist noch nicht geklärt. Elementarphysiologisch ist Schlaf eine Synchronisation der Tätigkeit der Hirnzelle auf verschiedene Nervenimpulse hin, während Desynchronisation den Wachheitszustand charakterisiert (54).

3.4. Intelligenz und Lernen

Intelligenz ist die Grundvoraussetzung für mentale Arbeit. Unter Intelligenz versteht man die Fähigkeit des Individuums, sich an neue Situationen durch Einsicht anzupassen. Sie ist von der genetischen Anlage bestimmt und wird von der Umwelt in ihrer Entwicklung gefördert oder gehemmt. Durch die sehr ähnlichen sozialen Bedingungen in den westlichen Industrieländern sind Intelligenzunterschiede in Westeuropa und den USA vermutlich nur noch genetisch bedingt. Sehr problematisch ist der Versuch der Intelligenzmessung durch Tests, denn die Vorstellung von dem, was Intelligenz ausmacht,

ändert sich mit den gesellschaftlichen Formen und Ideen. Außerdem ist Intelligenz als Begriff derart komplex, daß wahrscheinlich nie alle Faktoren, die die Intelligenz ausmachen, innerhalb einer Testreihe erfaßt werden können.

Intelligenz als Begabung ist nutzlos, wenn man sie nicht zum Lernen einsetzt. Lernen bedeutet relativ lang überdauernde Verhaltensänderung, die auf Erfahrung zurückgeht (57). Diese Änderung der Verhaltensmöglichkeiten ist entweder beabsichtigt (intentionales Lernen) oder unabsichtlich (inzidentelles Lernen) erlernt worden. Die Verhaltenspsychologie versteht unter Lernen eine Assoziation zwischen Signalen und Reaktion (Konditionierung).

Die körperliche Grundlage, die Bahnung dieser Reaktion, bezeichnet man als Engramm.

Derzeit unterscheidet man modellhaft 2 Arten zu lernen, einmal das in diesem Versuch beteiligte mechanische Lernen, das ohne aktive Bearbeitung durch den Lernenden erfolgt, und zum anderen das mentale Lernen, das über die verbale Instruktion zum Vorstellen des Verhaltens- und Bewegungsablaufes und damit zum Erfolg führt.

Daraus ist ersichtlich, daß mental trainierte Personen schneller lernen, da sie über beide Lernmethoden verfügen. Die Lernkurve (Lernen eines vorgegebenen Sachverhaltes in Abhängigkeit von der Zeit) steigt exponentiell an und hat nach einiger Zeit einen asymptotischen Verlauf. Entsprechend sind also schon nach kurzer Zeit ca. 80 % der "Endlernleistung" erreicht. Die Lernzeit hängt von der Komplexität der Aufgabe ab.

4. PROBLEMATIK DER BEURTEILUNG DES PHARMAKOLOGISCHEN EINFLUSSES

Während die Beurteilung des pharmakologischen Einflusses auf die physische Leistungsfähigkeit relativ einfach anhand physiologischer Parameter wie z.B. Pulsrate, Atmung, Muskelkraft und -ausdauer zu bestimmen ist, läßt sich für die Steigerung oder Beeinträchtigung der mentalen Leistungsfähigkeit kein allgemeingültiges Bewertungskriterium finden. Wie unter 2. ausgeführt, kann man den Einfluß eines Pharmakons auf die mentale Leistungsfähigkeit nur jeweils für eine bestimmte Tätigkeit nachprüfen und von dieser einige prüfbare Teilaspekte untersuchen.

Neben psychischen Faktoren wie Persönlichkeitsstruktur, Konzentrationsfähigkeit, Wachheit, Aktivitätsgrad und Motivation, die man durch Fragebögen zu erfassen sucht, ergeben sich auch vegetative Parameter wie z.B. Pulsrate und -variabilität, Hautleitfähigkeit, Pupillenreaktionen, evozierte Potentiale und allgemeine Körpermotorik. Um eine etwaige Änderung dieser Parameter aufgrund äußerer Einflüsse auszuschalten, muß man konstante Versuchsbedingungen schaffen wie gleichen Raum, gleiche Sitzordnung, gleiche Beleuchtungsintensität und gleiche Tageszeit; die ersten drei Bedingungen sind nur im Labor mit feststehender Versuchsanordnung möglich, und die letzte Bedingung verhindert den Einfluß der Wachheit und des Aktivitätsgrades auf die Änderung der zu prüfenden Parameter. Ein Versuch in einem Labor stellt natürlich für einen Probanden stets eine Ausnahmesituation dar, die aber bei guter Versuchsführung die Motivation gleichbleibend hoch hält und so auch diesen Faktor weitgehend ausschaltet.

Wenn sich Schwierigkeitsgrad und Dauer eines Versuchs, d.h. die Anforderung, nicht verändern, stellt sich nach einer Lernzeit ein gleichbleibendes Leistungsniveau ein, das durch Training nicht mehr verbessert werden kann. Die oben genannten Leistungsfaktoren lassen sich dann vor und nach Einnahme eines Pharmakons vergleichen.

Ein etwaiger psychischer Einfluß, den allein die Einnahme einer Tablette bei manchen Menschen verursachen kann, wird durch Gabe eines Placebos an eine Vergleichsgruppe eliminiert. Am günstigsten ist der Doppelblindversuch, wobei weder Versuchsleiter noch der Proband wissen, welcher Proband welches Präparat erhält. So kann auch unbewußte Beeinflussung von seiten des Versuchsleiters ausgeschlossen werden.

Am Bildschirmarbeitsplatz wie auch am Computer-Terminal und am Steuer eines Kraftfahrzeugs werden schnell durchzuführende Mustererkennungsprozesse und das Betätigen von Tasten und Schaltern auf bestimmte äußere Signale hin verlangt. Deshalb erschien es sinnvoll, einen Laboratoriumsmeßplatz für die Untersuchung einer eventuellen Pharmakon-Nebenwirkung aufzubauen, an dem bei gleichzeitiger Registrierung physiologischer Parameter motorische Reaktionen und Mustererkennungseigenschaften gemessen werden.

5. PHARMAKOLOGIE

5.1. Benzodiazepine und ihre Wirkungen

Nach Entdeckung der beiden Ausgangssubstanzen Diazepam und Chlordiazepoxid wurden in dem Bemühen um Entwicklung eines spezifisch wirkenden Tranquilizers (möglichst ohne störende Nebenwirkungen) laufend neue Substanzen aus der Benzodiazepinreihe entwickelt, deren Zahl schon auf über 1000 angestiegen ist. Allen Benzodiazepinen gemeinsam ist ihre hohe Affinität zum limbischen System (Hippocampus, Nucleus amygdalae, Gyrus cinguli und Nuclei septi), vor allem zum Hippocampus, das ringförmig um den Hirnstamm liegt und auch als viscerales oder emotionales Gehirn bezeichnet wird. Es wird als das neuronale Korrelat der Emotionen angesehen. Es erhält Signale aus der Großhirnrinde, den Sinnesorganen und damit von der Umwelt, der Formatio reticularis, dem "Wachheitsorgan", und aus dem Körperinneren. Über den Hypothalamus beeinflusst das limbische System das vegetative und das somatische Nervensystem und das endokrine System. Abb. 5 zeigt schematisch die afferenten und die efferenten Bahnen des limbischen Systems:

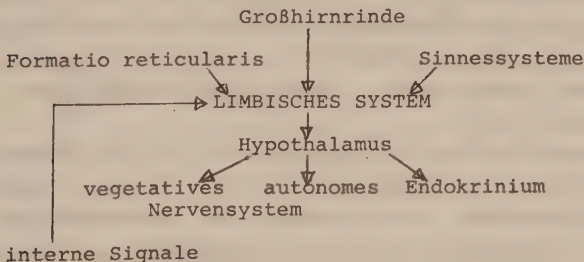


Abb. 5: Schemat. Darstellung der Nervenverbindungen des limbischen Systems

Benzodiazepine setzen die Aktivität der Hippocampus-Neurone herab. Der Hippocampus, der normalerweise den Hypothalamus hemmt, würde unter Benzodiazepineinfluß die Hemmung aufheben und den Hypothalamus passiv aktivieren. Man bringt dieses Ergebnis auch mit der Steigerung der Anzahl ungezielter Reaktionen und Zunahme der Kontaktsuche unter Benzodiazepineinfluß im Tierversuch in Zusammenhang (55).

Über die Fornix, die efferente Hauptbahn des Hippocampus, gehen Verbindungen zu Septum, Hypothalamus und Mittelhirn. Der Papezkring verbindet den Hippocampus mit den Mammillarkörpern, dem vorderen Thalamus und dem Gyrus cinguli. Vom Gyrus aus verlaufen viele Assoziationsbahnen zum Großhirn. Durch Modulation der Aktivität in einigen dieser Hirnareale durch Pharmakonwirkung erklärt man sich die psychotropen Wirkungen.

Auf die Formatio reticularis (vgl. 2.4.) haben Benzodiazepine im allgemeinen wenig Einfluß. Ihr zentraler Wirkungsort ist primär das limbische System (59) und sekundär der Cortex, an dem man sogar Benzodiazepin-Rezeptoren im Tierversuch gefunden hat. Mit einer Potenzierung des GABA-Systems (GABA = γ -Aminobuttersäure) erklärt man sich die dämpfende Wirkung auf den Cortex (47).

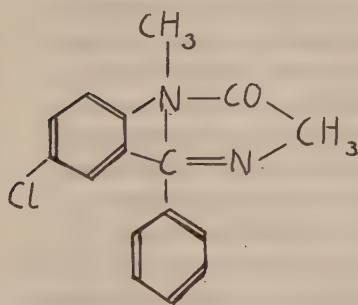
Allerdings glaubt man die zentrale Hemmung der spinalen Reflexe unter Benzodiazepinwirkung doch auf eine Abnahme des FR-Einflusses zurückführen zu können (55). Peripher hemmen die Benzodiazepine hyperaktive Neurone direkt (Rückenmark) (55).

Aus diesen Erkenntnissen erklären sich ihre Wirkungen: die Anxiolyse, die Dämpfung innerer Unruhe, die Lösung innerer Spannungen, die Sedierung, die Schlafförderung und die Muskelrelaxation. Da der Hippocampus auch beim

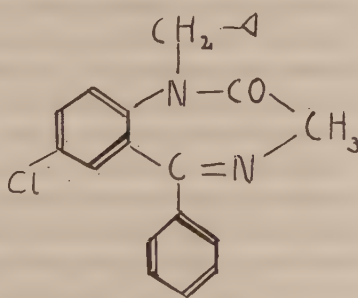
Geschehen eines epileptischen Anfalls beteiligt sein soll, ist auch die antikonvulsive Wirkung verständlich. Auf den Blutdruck und die Herzfrequenz haben viele Benzodiazepine einen steigernden Effekt. Am Herzen wirken sie negativ inotrop, d.h. sie vermindern die Kontraktionskraft. Ein entscheidender Vorteil der Benzodiazepine ist ihre geringe Toxizität und ihre minimale Atmungsbeeinflussung (64).

5.2. Pharmakokinetik des Prazepam

Durch die Anlagerung verschiedener Nebenketten versucht man, die Wirkungsprofile einzuengen und unerwünschte Wirkungen zu eliminieren. Prazepam [7-Chlor-1-(cyclopropylmethyl)-5-phenyl-1H-1,4-Benzodiazepin-2(3H)-on] unterscheidet sich vom Diazepam, dem Hauptvertreter der Benzodiazepine, durch die Cyclopropylmethyl-Gruppe am N1-Atom (s. Abb. 6), der auch die im nächsten Abschnitt ausgeführten Wirkungen zugeschrieben werden.



Diazepam



Prazepam

Abb. 6: Chem. Aufbau von Diazepam und Prazepam

Im Gegensatz zu Diazepam wird Prazepam nach oraler Aufnahme sehr langsam resorbiert. Eine Maximalkonzentration von Prazepam und seinen Metaboliten wird im Blut nach 3-5h erreicht (30). Man vermutet eine Bindung bereits im Intestinaltrakt, die die Resorptionsdauer erklären würde.

Abb. 7 zeigt Prazepam und seine Metabolite. Das Organ, in dem der Abbau erfolgt, ist nicht genau bekannt. Diskutiert werden Leber oder Niere oder Reaktionsschritte in beiden. Die Metabolite 3-Hydroxyprazepam und Oxazepam treten anschließend in den enterohepatischen Kreislauf ein, wo sie an Glucuronsäure gebunden (=konjugiert) werden. In den ersten 48 Stunden nach Einnahme sind allerdings 70 % der Komponenten im Blut unkonjugiert, d.h. daß der enterohepatische Kreislauf sehr langsam durchlaufen wird. Da unkonjugierte Metabolite in viel geringerem Prozentsatz ausgeschieden werden als konjugierte, folgt, daß Prazepam eine lange Wirkungsdauer besitzen muß, zumal seine unkonjugierten Metabolite selbst aktive Tranquilizer sind (15,30). Die Plasmahalbwertszeit beträgt 50-80h (68) und birgt damit die Gefahr der Kumulation, jedoch auch den Vorteil einer geringen Konzentrationsfluktuation.

Der größte Teil des Prazepam, das nur in geringen Spuren im Plasma auftritt, wird während der ersten Leberpassage zu Norprazepam metabolisiert. Norprazepam ist der dominierende Wirkmetabolit - er repräsentiert 80 - 90 % aller Prazepammetaboliten im Plasma - der durch Dealkylierung von Prazepam entsteht. Er ist im Plasma zu 97 % an Proteine gebunden und wird zwischen Plasma und peripheren Verteilungsräumen (z.B. Gehirn) ausgetauscht (30). Seine Affinität zum Benzodiazepin-Rezeptor ist bei Ratten hoch (47). Bei einer täglichen Dosis von 20 mg Prazepam wird ein Fließgleichgewicht von Norprazepam

im Plasma nach ca. 10 Tagen erreicht (30).

Oxazepam (im Plasma zu 6 % frei, zu 6 % konjugiert) hat nach Prazepamgabe eine relativ lange Halbwertszeit von 43h, im Gegensatz zur direkten Oxazepamgabe. Dies läßt sich durch die langsame Entstehung aus Norprazepam erklären. Da es in wesentlich geringeren Konzentrationen als Norprazepam im Körper vorliegt, trägt es nicht wesentlich zur Wirkung bei. Die Bio-Transformation von Norprazepam zu 3-Hydroxyprazepam spielt nur eine untergeordnete Rolle. 3-Hydroxyprazepam-Glucuronid (4 % im Plasma) wird sehr rasch mit einer Halbwertszeit von 1h eliminiert (30).

Der größte Teil der Prazepam-Metabolite findet sich im Urin in 3 Fraktionen: unkonjugierte (Desalkylprazepam) 4 %, Glucuronide (3-Hydroxyprazepamglucuronid und Oxazepamglucuronid) 84 % und Sulfate (nicht identifiziert). Da in den ersten 12 Stunden nach einmaliger Einnahme hauptsächlich 3-Hydroxyprazepamglucuronid im Urin gefunden wird, in den darauffolgenden 12 Stunden die Glucuronidmengen nahezu gleich sind und nach 24-48 Stunden hauptsächlich Oxazepamglucuronid ausgeschieden wird (s. Abb. 8), vermutet man, daß die Dealkylierung von Prazepam, die im Gegensatz zu Diazepam wesentlich langsamer erfolgt und damit auch die lange Plasmahalbwertszeit erklärt, durch die Cyclopropylgruppe inhibiert wird. Der schnellere, aber unbedeutendere Abbauweg erfolgt also über 3-Hydroxyprazepam, von dem sich die Cyclopropylmethylgruppe leicht abtrennen läßt. Ob durch Einfluß der Hydroxylgruppe oder durch bessere Affinität zum Enzym, ist ungeklärt.

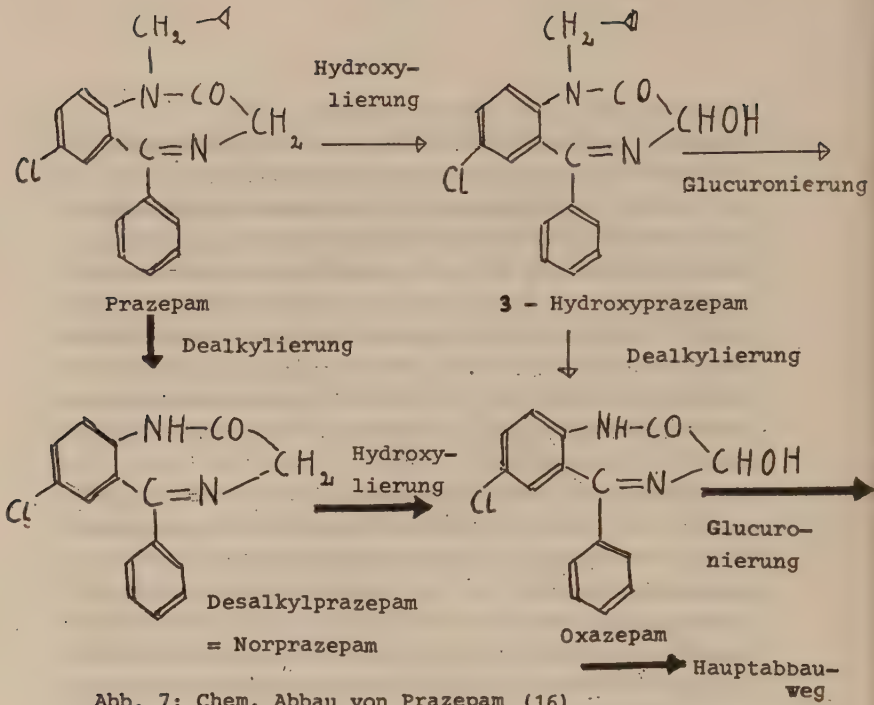


Abb. 7: Chem. Abbau von Prazepam (16)

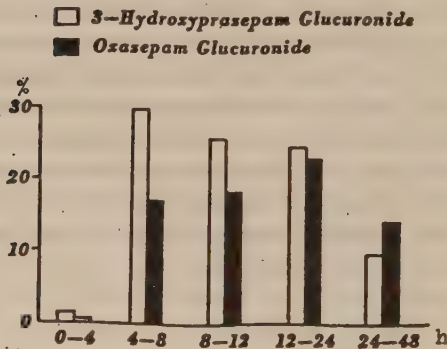


Abb. 8: Fraktionen im Sammelurin (16)

5.3. Klinisches Wirkungsspektrum von Prazepam

In Tierexperimenten konnte nachgewiesen werden, daß Prazepam tranquilisierende, muskelrelaxierende und antikonvulsive Eigenschaften besitzt ohne hypnotischen Effekt und ohne Nebenwirkungen (50). In klinischen Prüfungen mit Prazepam fanden sich bei meist guter Verträglichkeit und selten sedierender Nebenwirkung

- a) eine gute Anxiolyse bei einem Wirkungseintritt innerhalb der ersten 14 Tage (7, 18, 12, 32, 48)
- b) Stimmungsaufhellung (32, 36, 69)
- c) eine Reduktion von vegetativen Symptomen, Entspannung und Beruhigung mit einem Wirkungseintritt von 2-4 Tagen (12, 36, 48)
- d) eine günstige Wirkung auf zentrale spastische Paresen (12).

Aufgrund des schnellen Wirkungseintritts der Beruhigung und Entspannung, die für die Beurteilung der motorischen und mentalen Reaktion allein wichtig sind, sind 12 Tage Einnahme zur Testung ausreichend.

Im Gegensatz zum Tierexperiment konnte im klinischen Test bei therapeutischen Dosen kein Effekt auf Kreislauf und Atmung festgestellt werden (28).

Abb. 9 zeigt die Wirkungen von Prazepam im Vergleich zu anderen häufig verwendeten Benzodiazepinen.

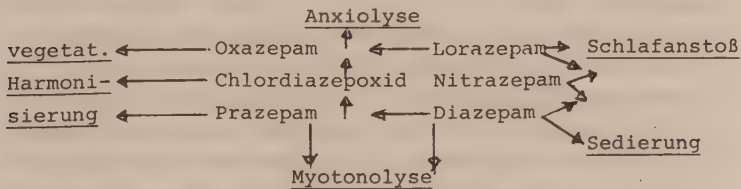


Abb. 9: Schema der Wirkungsweise häufig verwendeter Benzodiazepine (12)

6. VERSUCHE

6.1. Versuchsaufbau

Die Versuche wurden von einem Prozeßrechner gesteuert, der gleichzeitig "on line" die Meßwerte erfaßte und auf einer Datenplatte (Diskette) speicherte. Tabellarisch wurden alle 3 Minuten die Mittelwerte und die Standardabweichung der Meßwerte dieser 3 Minuten ausgedruckt (Abb. 10).

Über einen Pseudozufallsgenerator wurden Triggersignale für den akustischen bzw. optischen Reiz erzeugt. Die Abstände zwischen 2 Reizen (visuell-akustisch, visuell-visuell, akustisch-akustisch) schwankten stochastisch zwischen 1,5 und 5 sec; sie waren über 15 äquidistante Stufen gleichverteilt. Der mittlere zeitliche Abstand betrug also 3,25 sec. Den Ablauf der Reizfolge zeigt Abb. 11.

Auf das akustische Signal hin - einen rechteckförmigen Ton mit einer Frequenz von 250 Hz und einer Dauer von 100 ms - sollten die Probanden so schnell wie möglich mit einem Griffel einen Kontakt betätigen. Die Zeit zwischen akustischem Reizbeginn (s. Abb. 11, Spur 1) und Reaktionsbeginn - Drücken des Kontakts- (s. Abb. 11, Spur 2) ist die motorische Reaktionszeit (in Abb. 11 Spur 5, RT 1).

Der visuelle Reiz bestand aus einer Buchstabenkombination von 3 zufällig gewählten Buchstaben, die in einer horizontalen Reihe ("Array") angeordnet waren. Die Buchstaben mußten vom Probanden - wieder so schnell wie möglich - laut vorgelesen werden. Die Zeit vom Beginn der Testzeigendarbietung bis zur lauten Wiedergabe der gesehenen Buchstaben ist ein gutes Näherungsmaß für die visuell-mentale Verarbeitungszeit. Sie ist

abhängig von der Komplexität des Musters und von Aufmerksamkeit und Motivation (49, 13). Ein Dreielement-array dieser Art kann bei nur 5-10ms Darbietungszeit mit 50 % Wahrscheinlichkeit erkannt werden, wenn die Leuchtdichte und der Kontrast optimal sind (33). Der primäre Sehspeicher wird in den ersten 250-500 ms schnell gelöscht, in den nächsten 3 sec langsamer im Sinne einer abklingenden Potenzfunktion (62). Eine Buchstabenreihe, wie sie hier vorliegt, kann bei einer Darbietungszeit von 24 ms mit über 95 % Wahrscheinlichkeit erkannt werden. Allerdings ist das Verhalten individuell sehr unterschiedlich, so daß es bei solchen Versuchen sinnvoller ist, von relativen als von absoluten Werten auszugehen. In diesem Fall wurde die Darbietungszeit für alle Probanden gleich gewählt (25 ms) und die Fehlerzahl normiert. Die Zeit vom Beginn der Buchstabendarbietung bis zum Beginn der gesprochenen Wiedergabe (Abb. 11, Spur 3 und 4) wurde als visuell-mentale Reaktionszeit RT 2 (Abb. 11, Spur 5) gemessen. Diese Reaktionszeit RT 2 beruht natürlich auf einem wesentlich komplizierteren Ablauf als die motorische Reaktionszeit RT 1, denn sie beinhaltet die Wahrnehmung des Musters, die Abstraktion von Merkmalen, das Erkennen der Buchstaben und die Auslösung ihrer verbalen Benennung. Daher die längere Dauer von RT 2. Zur Erfassung psychophysischer Parameter wurde die Zahl der Lesefehler ermittelt. Die Fehler wurden vom Versuchsleiter eingegeben und jeweils für 3 Minuten vom Rechner addiert und ausgedruckt. Verwechslungen und Vertauschungen wurden ebenfalls als Fehler gezählt; die Aussage "nicht erkannt" war nicht erlaubt, da die P. im Sinne "einer erzwungenen Wahl" jedesmal zu einer positiven Entscheidung kommen sollten. Nach-

trägliche Korrekturen wurden nicht bewertet. Die P. erhielten auch keine Auskunft über die Zahl ihrer Lesefehler, um einen Lerneffekt durch positive Rückkopplung zu vermeiden. Ebenfalls zur Erfassung psychophysischer Parameter wurden den P. vier Fragebögen vorgelegt (s. Anhang). Ein Antwortfragebogen zur Beurteilung des Schlafverhaltens - Autor: Ziegler, Basel - (siehe Anhang A 1), eine Befindlichkeitsskala zur Beurteilung der augenblicklichen Stimmung Bf-S' - Autor: v. Zerssen -, ein Fragebogen mit 20 gegensätzlichen Kriterien und einer fünfstufigen Skala, auf der sich die P. einordnen mußten, und eine Thermometerskala, auf der die P. ihr subjektives Anstrengungsgefühl während des Versuches aufzeichnen sollten - Autor: Tauber. Die Fragebögen mußten zügig ausgefüllt werden, um eine Verfälschung der augenblicklichen Gefühle durch zu intensives Nachdenken (was steckt hinter der Frage?) zu verhindern.

Die Befindlichkeitsskala Bf-S' (s. Beltz-Test 1976) besteht aus 28 gegensätzlichen Eigenschaftspaaren (Items), von denen der Proband das pro Zeile jeweils auf ihn eher zutreffende momentane Gefühl ankreuzen sollte. Die momentane Befindlichkeit setzt sich zusammen aus Eigenschaftswörtern, die Stimmung, Aktivität, Selbstwert- und Vitalgefühl abfragen. Der Test hat sich seit einiger Zeit sowohl in der Klinik als auch in der Forschung besonders bei Verlaufsuntersuchungen bewährt (70). Der Vorteil besteht in seiner strengen Standardisierung und der Unabhängigkeit vom Untersucher, den statistisch gesicherten Unterschieden schon bei relativ kleinen Fallzahlen und seiner hohen Validität und Reliabilität (70). Die Reliabilität betrug in einer gesunden Eichstichprobe 0,91

(Spearman'Rangkoeffizient), und die Validitätsstudien ergaben extern (Korrelation mit Außenkriterien) durchschnittlich 0,9 pro Fall, intern (Vergleich mit validitätsverwandten Tests) 0,89 bzw. 0,9 und war erwartungsgemäß bei Längsschnitt-Untersuchungen sehr gering (Zeichen für Sensibilität des Tests) (71).

Der 20 Items umfassende Anstrengungs- und Motivationsfragebogen (A2) faßt jeweils mehrere Items zu verschiedenen Kategorien zusammen, so die Anstrengungssymptome, die eigene Leistungseinschätzung und die Motivation. Durch die vollständig schriftlichen Instruktionen sind die Fragebögen vom Untersucher unabhängig und damit objektiviert. Die Zuverlässigkeit wird relativ hoch geschätzt, da jeweils mehrere Items zu einem Parameter zusammengefaßt werden und so das Testergebnis nicht von einer einzigen Aussage abhängig ist. Die Gültigkeit des Tests ist schwierig einzugrenzen, da eine Menge ungeklärter Voraussetzungen von seiten des Probanden eingehen, z.B. sprachliche Interpretation. Um dem zu begegnen, wurden die Begriffe möglichst allgemein verständlich gewählt, und so dürfte dieser Test doch eine gewisse Aussagefähigkeit besitzen. Somit wird angenommen, daß die Testkriterien erfüllt sind.

Die Thermometerskala (A3) dient zur Ergänzung und Kontrolle der Anstrengungssymptome. Durch die nichtsprachliche sondern graphische Darstellungsmöglichkeit über 10 Stufen und vier Zeiteinheiten ergibt sich die Möglichkeit einer genaueren Aussage.

Als physischer Parameter wurde noch die Pulsrate jeweils über 60 s gemittelt. Die Messung erfolgt über die R-Zacke des EKGs mittels bipolarer Ableitung über der elektrischen Herzachse.

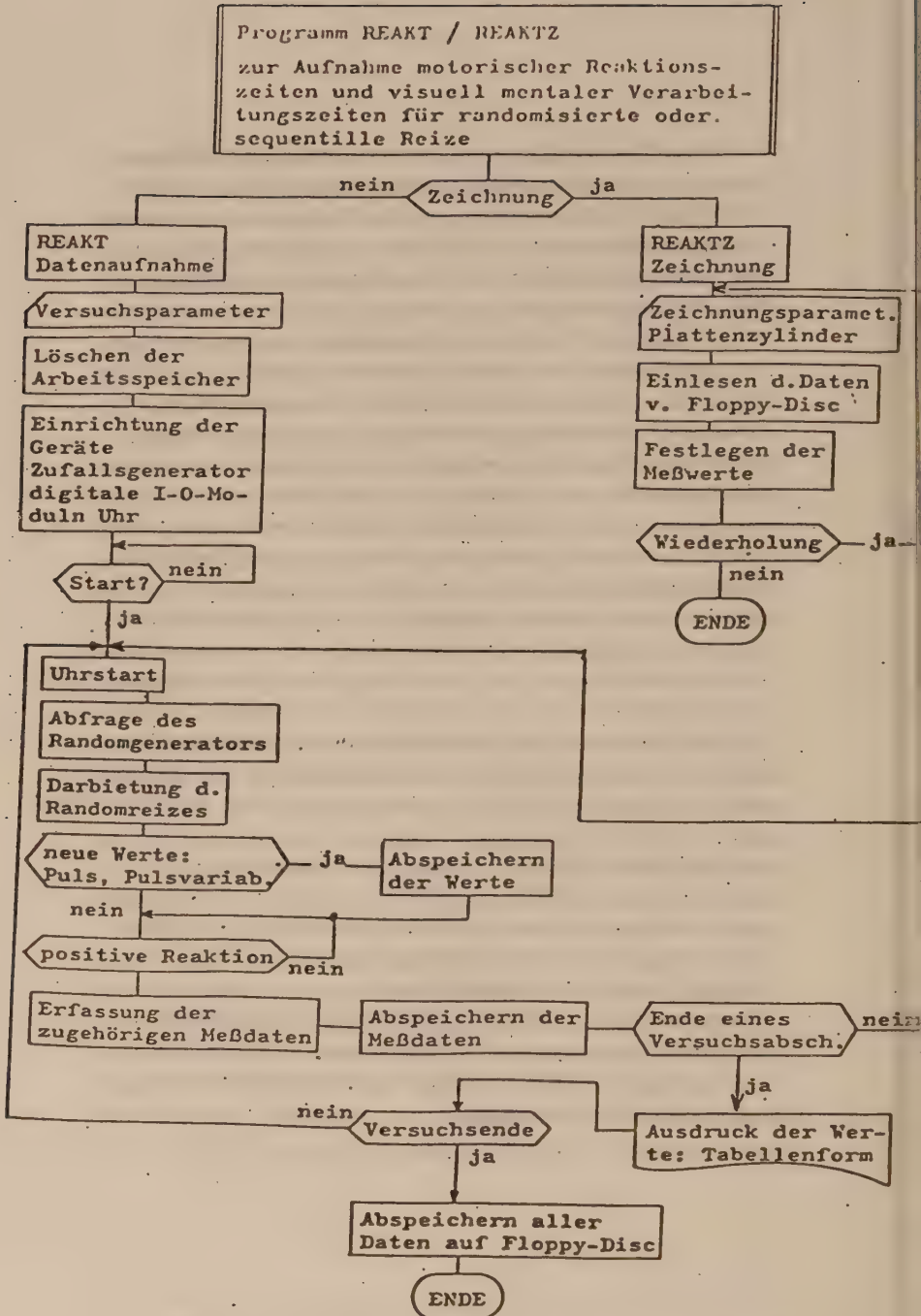


Abb. 10: Flußdiagramm des prozeßrechnergesteuerten Versuchsablaufs

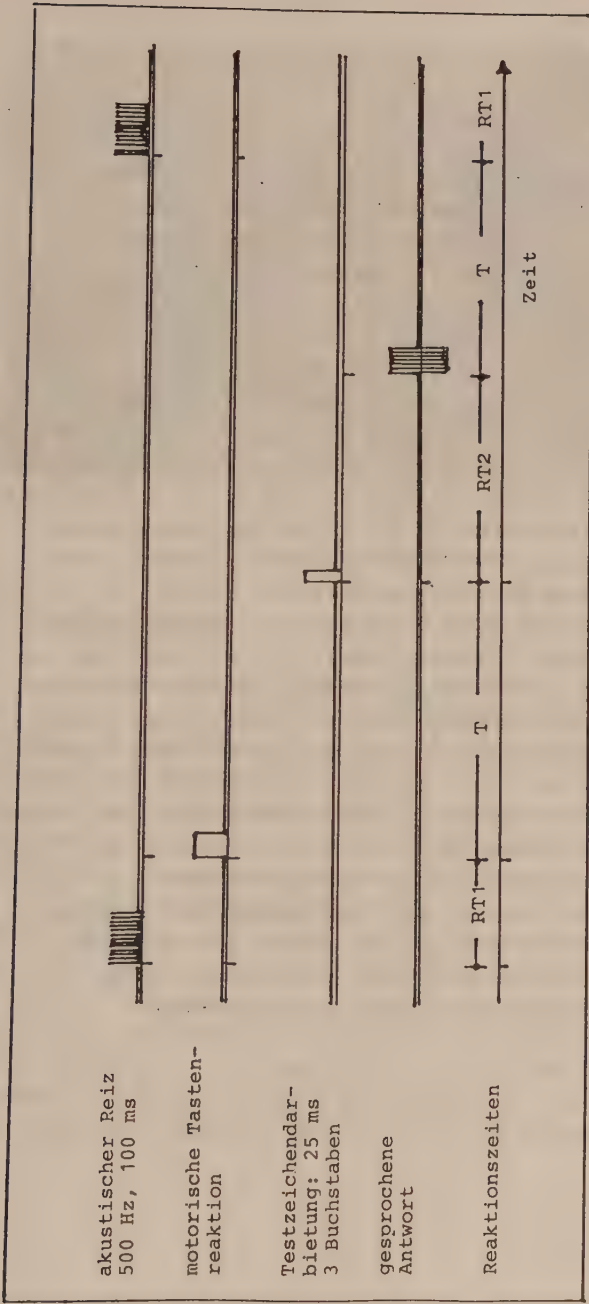


Abb. 11: Signalfolge während des Versuchs

6.2. Versuchsanordnung

Der Kopf des Probanden wurde mit einer Stirnstütze fixiert, um die Akkomodationsstellung der Pupillen und die Konvergenzstellung der Augenachsen während des Versuchs konstant zu halten. Die Neigung der weißen Pultfläche (38°), in deren Mitte das Fenster für die Sehzeichendarbietung und der Taster für die motorische Reaktion lagen, ermöglichte eine bequeme Lesehaltung des Kopfes mit leicht gesenkter Blicklinie. Die Höhe der Pultfläche betrug 62° , die Entfernung zum Probanden ca. 40 cm. Das Fenster, hinter dem die Sehzeichen dargeboten wurden, hatte eine Höhe von 75 Sehwinkelminuten, eine Breite von $93'$ und war mit einem grauen strukturierten Verschluß bedeckt (Akkommodationsreiz). Die mittlere Leuchtdichte betrug im Fenster ca. 112 cd/m^2 . Die Buchstaben waren Großbuchstaben ohne Endstriche (Typ "ORATOR", IBM-Kugelpf), die mit Karbonband geschrieben wurden. Das Buchstabenfeld hatte bei Normentfernung eine Größe von $19,5' \times 25,0'$, der Buchstabenabstand betrug $7,5'$. Das entspricht einer Visusanforderung von 0,20 - 0,25. Der Kontakt für die motorische Reaktion war für die Probanden rechts. Der rechte Arm des Probanden war - um Ermüdung zu vermeiden - auf etwa gleicher Höhe wie der Kontakt gelagert, so daß er durch eine Palmar-Flexion des Handgelenks ausgelöst werden konnte. Der Kontakt war nur mit dem Griffel durch eine schmale Öffnung zu erreichen, um eine fein abgestufte motorische Reaktion zu bedingen.

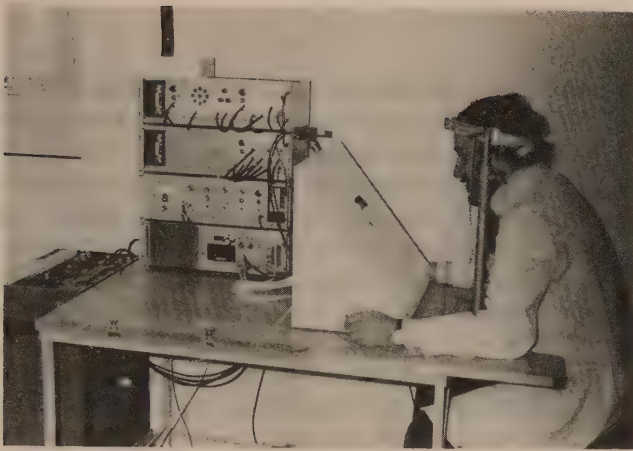


Abb. 12: Die Versuchsanordnung

6.3. Versuchspersonen

Für die Versuche wurden 30 männliche Probanden (Studenten) ausgewählt, die sich in den Vorversuchen als genügend zuverlässig erwiesen hatten. Ihr Visus mußte (mit Korrektur) 1,0 überschreiten. Die Probanden wurden angehalten, ihre Lebensgewohnheiten während der gesamten Versuchsdauer nicht zu verändern und keinen Alkohol zu trinken. Über Wirkung und Nebenwirkung von Prazepam wurden sie aufgeklärt. Die Versuche dauerten mindestens 14 Tage und mußten an 5 Tagen jeweils zur gleichen Zeit erfolgen. Bezahlte wurden die Probanden nur, wenn sie an der gesamten Versuchsreihe teilnahmen. Nach den Vorversuchen fiel eine Anzahl von Probanden wegen Unzuverlässigkeit in Bezug auf den Alkoholkonsum aus; aus dem Hauptversuch mußten noch zwei weitere Personen aus dem gleichen Grund herausgenommen werden. Die 30 Probanden wur-

den doppelt blind auf drei Behandlungsgruppen verteilt. Die Gruppe I, die morgens und abends Placebo bekam, hatte ein Durchschnittsalter von 24,3 Jahren (19-30a). Die Probanden der Gruppe II, die mit 20 mg Prazepam morgens und Placebo abends behandelt wurden, waren durchschnittlich 24,4 Jahre alt (21-27a) und 69 kg schwer (57-85 kg). Die Gruppe III hatte ein Durchschnittsalter von 25,7 Jahren (22-31a) und eine mittlere Masse von 75,7 kg (65-88 kg). Die Probanden dieser Gruppe nahmen morgens Placebo und abends 20 mg Prazepam. Die spezifische Wirkstoffmenge betrug in Gruppe II also im Mittel 0,290 mg pro kg Körpergewicht und in der Gruppe III 0,264 mg/kg Körpergewicht.

6.4. Versuchsablauf

Wegen der sehr langen Versuchsdauer wurden die Versuche an drei unabhängigen Stichproben durchgeführt.

Abb. 13 zeigt den Versuchsablauf:

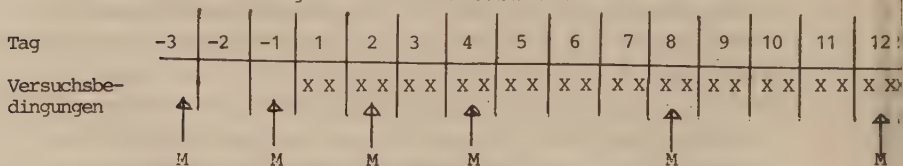


Abb. 13: Versuchsablauf für jeden Probanden
 X = Einnahme von Prazepam bzw. Placebo
 M = Messung

Da bei den klinischen Prüfungen die beruhigende Wirkung stets schon in der ersten Woche einsetzte, genügt eine Testeinnahme von 12 Tagen zur Beurteilung einer eventuell zu starken sedativen Komponente.

Vor der Medikamenteneinnahme wurden zwei Vorversuche durchgeführt. Der erste Leerversuch (am 3. Tag vor der ersten Medikamenteneinnahme) diente im wesentlichen der Adaption der Probanden an die Umgebung und die Aufgabe. Er wurde nicht ausgewertet und deshalb auch nicht unter so strengen Bedingungen wie die weiteren Versuche durchgeführt. Der zweite Leerversuch unmittelbar vor Medikamenteneinnahme ("-1") wurde als Referenzmessung für die übrigen Versuche herangezogen. Die Versuche "2, 4, 8, 12" - unter der Wirkung von Placebo bzw. Prazepam - fanden zu ähnlicher Tageszeit statt wie "-1", um tageszeitliche Schwankungen nicht in den Versuch einfließen zu lassen. Jeder Einzelversuch teilte sich in drei Phasen auf: In Phase I wurde 12 min lang der Ausgangspuls registriert. In Phase II - der eigentlichen Versuchszeit, die 3/4 Stunde dauerte - erfolgten stochastisch die akustischen und visuellen Reize und die Messung von Reaktionszeit RT 1 und RT 2. Während eines Versuchs wurden 350 bis 400 motorische und visuell-mentale Einzelreaktionen registriert. Die Lesefehler gab der Versuchsleiter für den Probanden nicht sichtbar ein. In Phase III wurde nochmals 12 min lang der Entlastungspuls gemessen.

Vor jedem Versuch mußten die Probanden je einen Fragebogen zum Schlafverhalten und zur Befindlichkeit, nach jedem Versuch einen Fragebogen zur Selbstbeurteilung ihrer Leistung und Motivation und eine Skala über das Maß ihrer subjektiven Anstrengung ausfüllen.

6.5. Auswertung

Von jeder Gruppe werden die Mittelwerte pro Versuch jeweils von der motorischen und der mentalen Reaktionszeit, den Lesefehlern und der Pulsrate errechnet. Da sich die Bedingungen zwischen den Einnahmeversuchen zum Vorversuch nur um einen Faktor unterscheiden, nämlich die Medikamenteneinnahme, kann man sie untereinander auf Signifikanz mit der t-Verteilung für kleine und mittlere Stichproben nach STUDENT untersuchen. Diese Prüfung ergibt, ob tatsächlich ein Unterschied zwischen der Stichprobe und der Grundgesamtheit besteht, die auf der einen Variablen, nämlich der Medikamenteneinnahme, beruht.

Zum Vergleich der Gruppen untereinander wird der U-Test, einer der schärfsten parameterfreien Tests, gewählt, ein Rangzahlentest für kleine und mittlere Stichproben. Der U-Test hat trotz des Informationsverlusts durch die Rangzahlen eine hohe Effizienz von 95 % im Vergleich zum t-Test (14, 52).

Bei der Befindlichkeitsskala Bf - S' werden die angekreuzten Punkte summiert (je höher der Testwert, desto schlechter fühlt sich der Proband, je niedriger der Testwert, desto wohler fühlt er sich). Danach werden die Durchschnittswerte der Gruppen untereinander und deren Verlauf über den ganzen Versuch verglichen. Zur Auswertung des Fragebogens nach Versuchsende werden die Zahlen auf der linken Seite mit einem negativen Vorzeichen versehen, die rechten sind positiv. Zum Vergleich zwischen den Versuchen werden die jeweils für ein Symptom relevanten Items (=Aussagen) zusammengezählt und die Gruppen wieder mit dem U-Test verglichen.

7. ERGEBNISSE

7.1. Reaktionszeiten

7.1.1. Motorische Reaktionszeiten

Die motorische Reaktionszeit ist die Zeit vom Beginn des Tonsignals bis zum Betätigen des Kontakts mit dem Griffel. In Abb. 14 sind die Ergebnisse graphisch dargestellt, und zwar jeweils zu Beginn und zu Ende des Versuchs. Dabei zeigt sich, daß die Probanden der Gruppe I schon im Leerversuch eine kürzere motorische Reaktionszeit hatten. Im Laufe der Versuche nimmt die Differenz zwischen der Reaktionszeit zu Anfang und der am Ende zu. Gleichzeitig sinkt bei allen drei Gruppen die mittlere Reaktionszeit im Sinne eines Lerneffekts. Anhand des Leerversuchs wurde jede Gruppe auf einen gemeinsamen Mittelwert normiert, damit die Änderungen der Reaktionszeiten im Versuch vergleichbar sind. Die Zunahme der Reaktionszeit ist in der rechten Hälfte der Tabelle 1 (s. A 4) zusammengestellt.

Bei Gruppe I (Placebo-Placebo) ist bei Anwendung der t-Verteilung für unabhängige Stichproben die Verschlechterung für die Versuche an den Tagen "8" ($p=5\%$) und "12" ($p=0,5\%$) signifikant. (Eine Ziffer in Anführungszeichen bedeute immer den Versuch an dem mit der Ziffer benannten Versuchstag.)

Bei Gruppe II (Prazepam-Placebo) für die Versuche "4" ($p=0,1\%$), "8" ($p=0,5\%$) und "12" ($p=0,5\%$) und bei Gruppe III (Placebo-Prazepam) der Versuch "12" ($p=10\%$):

Dabei ergibt sich die größte Verlangsamung bei Gruppe II mit mehr als 50 ms. Für die letzten Versuchstage ("8", "12") wurde wegen der Unterschiede in der Größe ein U-Test nach Wilcoxon-Mann-Whitney (W-M-W) durchgeführt. Dieser gab keinen signifikanten Unterschied zwi-

schen Gruppe I und Gruppe III. In Gruppe II kann eine erhöhte Verlangsamung gegenüber Gruppe I mit einer Wahrscheinlichkeit von $p=10\%$ angenommen werden.

In Tab. 2 (s. A 5) sind die Differenzen der mittleren Reaktionszeiten der einzelnen Versuche im Paarvergleich aufgeführt. Trotz der Lernversuche zeigte sich für Gruppe I von "1" bis "4" eine signifikante Verbesserung. Diese Verbesserung geht jedoch mit einer zunehmenden Verschlechterung innerhalb des Versuchs einher. In den Gruppen II und III verbessert sich die mittlere Reaktionszeit mit Ausnahme von Versuch "12" bei Gruppe II nicht signifikant. Die Vermutung liegt nahe, daß der Lerneffekt durch die Verlangsamung, die durch das Medikament verursacht wird, aufgehoben wird. Zur Überprüfung dieser Annahme wurde ein U-Test nach W-M-W durchgeführt. Für alle Kombinationen wurde die Verbesserung von Tag "-1" zu "8" und "12" überprüft. Zwischen Gruppe II und III ließ sich kein Unterschied feststellen, zwischen Gruppe I und den Gruppen II und III höchstens ein Unterschied auf dem 10%-Niveau.

7.1.2. Visuell-mentale Verarbeitungszeit

Die mentalen Reaktionszeiten - die Zeiten vom Öffnen der Verschlusklappe bis zum Beginn des lauten Lesens - unterscheiden sich für die drei Gruppen nur unwesentlich. In Tab. 3 (s. A 6) sind die Meßergebnisse für die mittlere Verarbeitungszeit und die Veränderungen im Laufe eines Versuchs zusammengestellt. Für keine der drei Stichproben wurde hier - im Gegensatz zur Motorik - eine signifikante Veränderung innerhalb des Einzelversuchs beobachtet. Wie bei der Motorik zeigt sich in Abb. 14 eine leichte Verbesserung von

Versuch zu Versuch. Es wurden wieder Paarvergleiche innerhalb der einzelnen Stichproben durchgeführt, deren Ergebnisse in Tab. 4 (s. A 7) aufgelistet sind. Für Gruppe I ergibt sich eine signifikante Verbesserung ($p=5\%$) an den Tagen "8" und "12" im Vergleich zu "-1". In den beiden anderen Gruppen ließ sich keine signifikante Veränderung der Werte feststellen. Deshalb mußte überprüft werden, ob Gruppe I tatsächlich der gleichen Grundgesamtheit angehört wie die Gruppen II und III oder ob der Unterschied zufällig ist. Dazu wurde wiederum der U-Test verwendet. Die Differenz der Versuchstage "8" und "12" zu "-1" ergab einen Unterschied zwischen Gruppe I und II bzw. III, der aber nur auf dem 10 %-Niveau abgesichert werden kann.

7.2. Lesefehler

Die Zahl der Lesefehler ist ein operationales Maß für eine leichte mentale Tätigkeit und damit ein weiterer Parameter für die Wirkung des Präparats. Da die Zählung nach der Methode der erzwungenen Wahl durchgeführt wurde, entfällt das Merkmal "nicht erkannt". Vertauschungen und Verwechslungen innerhalb der Buchstabengruppen gelten ebenso als Fehler wie falsch gelesene Buchstaben. In Tab. 5 (s. A 8) sind die Fehlerzahlen für die einzelnen Probanden, nach Gruppen geordnet, aufgeführt. Die aus den Vorversuchen ermittelten Fehlerzahlen wurden wie schon die Reaktionszeiten auf das Gruppenmittel normiert, um Probanden mit niedrigerer Fehlerzahl das gleiche Gewicht zu geben wie solchen mit hoher Fehlerrate. In Tab. 6 (s. A 9) sind die Fehlerzahlen im Paarvergleich aufgelistet.

Es ergeben sich nur ganz unsystematisch signifikante Veränderungen auf dem 5%- bzw. 2%-Niveau. In Gruppe I lassen sich die meisten Unterschiede feststellen, die jedoch unsystematisch verteilt sind und daher nicht auf einen Lernprozeß schließen lassen. Zu Beginn der Versuchsreihe sinkt zwar die Fehlerzahl (s. Abb. 15), steigt aber am 12. Tag der Einnahme wieder auf einen Wert an, der sich nicht vom Ausgangswert unterscheidet. Auch der U-Test vom W-M-W ergibt keine signifikanten Unterschiede zwischen den drei Gruppen.

7.3. Pulsrate

In Tab. 7 (s. A 10) sind die Ergebnisse der Pulsmessung aufgetragen. Die Pulsrate ist ein operationaler Parameter für den Grad der Beanspruchung (6). Der mittlere Ruhepuls ist bei Gruppe I schon im Leerversuch höher als in Gruppe II und III, deren Mittelwerte sich kaum unterscheiden. Die in Tab. 7 eingetragenen Werte sind wieder aus oben genannten Gründen normiert.

Die Pulsveränderungen vom Beginn zum Ende des Versuchs waren nicht signifikant, die Differenz zum Entlastungspuls schwankt um 0. Der höhere Puls in Gruppe I ist offensichtlich ein Gruppencharakteristikum. Die Änderung des Pulses im Laufe der Versuchsreihe ist in Abb. 16 aufgetragen. Während in Gruppe I der Puls relativ konstant bleibt, beobachtet man in II und III einen Anstieg am Tag "8" und ein synchrones Absinken am Tag "12". Der Anstieg in Gruppe III ist höher als in Gruppe II. Vereinzelt sind Veränderungen innerhalb der Gruppen auf dem 5%- bzw. 1%-Niveau signifikant (s. A 11 Tab. 8). Der Vergleich der Stichproben mit dem U-Test läßt ebenfalls keine signifikanten Unterschiede erkennen.

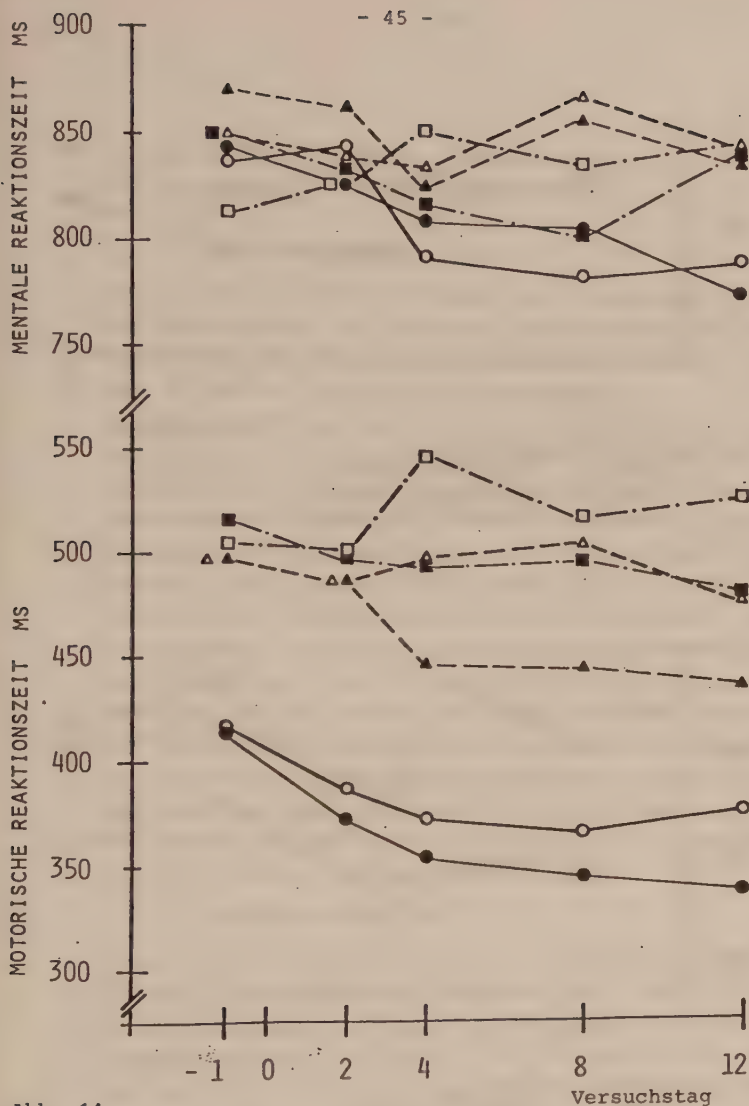


Abb. 14:

Motorische Reaktionszeiten u. visuell-mentale Verarbeitungszeiten zu Beginn (geschlossene Symbole) und am Ende (offene Symbole) der Versuche

- Gruppe I (Placebo-Placebo)
- △-▲ Gruppe II (Prazepam-Placebo)
- Gruppe III (Placebo-Prazepam)

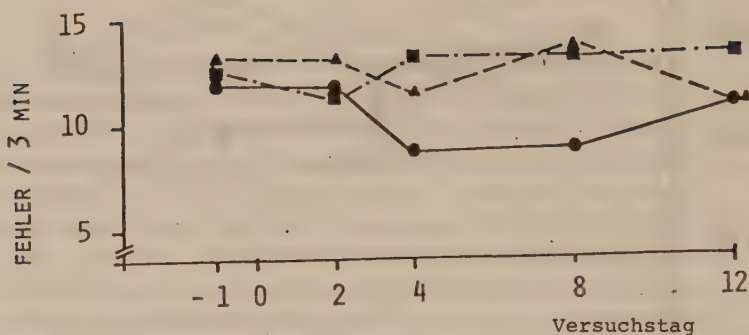


Abb. 15: Lesefehler der Gruppe

Gruppe I (Placebo-Placebo)

Gruppe II (Prazepam-Placebo)

Gruppe III (Placebo-Prazepam)

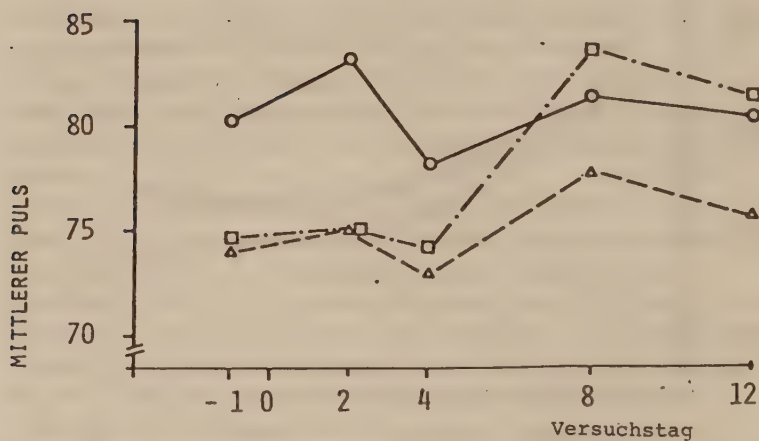


Abb. 16: Mittlerer Arbeitspuls

Gruppe I (Placebo-Placebo)

Gruppe II (Prazepam-Placebo)

Gruppe III (Placebo-Prazepam)

7.4. Fragebögen

7.4.1. Schlaf-Fragebogen

Während der ersten 1 1/2 Wochen der Einnahmezeit denken die Probanden der Gruppe I (Placebo-Placebo) vor dem Einschlafen öfter nach als die Probanden der Gruppen II und III, die gleich einschlafen.

In der Schlafdauer treten keine bemerkenswerten Unterschiede ein. Allerdings haben mehrere Probanden aus der Gruppe I am 4. Tag nach Einnahmebeginn den Eindruck, nur oberflächlich geschlafen zu haben, wogegen die anderen Probanden nahezu ausschließlich von tiefem Schlaf berichten. Fast alle Probanden wachen müde auf. Eine Ausnahme bilden nur die Probanden mit morgendlicher Prazepam-Einnahme, von denen sich mehrere bei Versuch "2" beim Aufwachen frisch fühlen. In der ersten Woche unterscheiden sich die Gruppen nicht hinsichtlich der Motive, die zum Aufstehen führen. Ab dem 8. Tag steht die Mehrzahl der Gruppe III (Placebo-Prazepam) im Gegensatz zu den anderen Gruppen eher aus Pflichtbewußtsein als aus Tatendrang auf. Die Essens-, Trink- und Rauchgewohnheiten unterscheiden sich nur wenig.

7.4.2. Befindlichkeitsskala

Gruppe III erzielte bei Versuch "2" höhere Gesamtwerte als die Probanden der Gruppe II und I. Der Unterschied zu Gruppe I läßt sich jedoch nicht statistisch absichern. Jedenfalls könnte sich daraus ein Hinweis auf Befindensstörungen der Gruppe III geben. Eine Nachanalyse auf Item-Ebene zeigte; daß von Gruppe III zwar weniger positive Antworten, aber an deren Stelle auch nicht negative, sondern "weder-noch"-Reaktionen erfolgten. Diese Probanden gaben also eher ein gleichgültiges

als gestörtes Befinden an. In einer weiteren Nachanalyse wurden die Befindlichkeits-Items nach den Kategorien "Aktivität", "Stimmung" und "restliche Items" eingeteilt und dann über diese Komponenten Teilsummenscores gebildet. Sie zeigten unterschiedliche Verläufe. Während die Teilsummenscores der "restlichen Items" keine Gruppendifferenzen erbrachten, lagen die Stimmungswerte der Gruppe III am Tag "2" deutlich neutraler als bei den Vergleichsgruppen. Am Tag "4" hatten sie aber wieder deren Niveau erreicht. Die Aktivitätsangaben der Gruppe III, die gleichzeitig neutraler, d.h. auf ein Mittelmaß reduziert wurden, blieben allerdings länger auf einem niedrigeren Niveau. Die Unterschiede zur Gruppe II waren noch am 4. Tag statistisch signifikant, gingen dann aber zurück.

7.4.3. Leistungseinschätzung, Anstrengungssymptome und Motivation

Zur Auswertung wurden jeweils bestimmte Kriterien zu einem Symptomen-Komplex zusammengefaßt: so die Aussagen zu den Anstrengungssymptomen 1 - 5 (Kopfschmerzen, Handgelenksschmerzen, feuchte Hände, Augenschmerzen, tränen- de Augen bzw. das entsprechende Gegenteil) 8 (nervös - ruhig), 12 - 14 (gespannt - entspannt, erholungsbedürftig - erholt, verausgabt - frisch), zur Leistungseinschätzung 6, 7, 9, 17 (mehr - weniger Fehler gemacht als beim letztenmal, langsamer - schneller reagiert, leistungsschwach - leistungsfähig, anstrengender - leichter als das letztemal) und zur Motivation 10, 11, 15, 16, 18, 19, 20 (lustlos - unternehmungslustig, traurig - munter, die Arbeit braucht große Willenskraft - keinen Willen, strapaziert meine Geduld - macht mich ruhig, ist eintönig - interessant, schwierig - leicht, pumpt mich aus - macht mir gar nichts aus).

In Tabelle 9 (s. A 12) sind die Mittelwerte der Differenzen jeweils zum Vorversuch "-1" aufgelistet, in Abb. 17 a-c

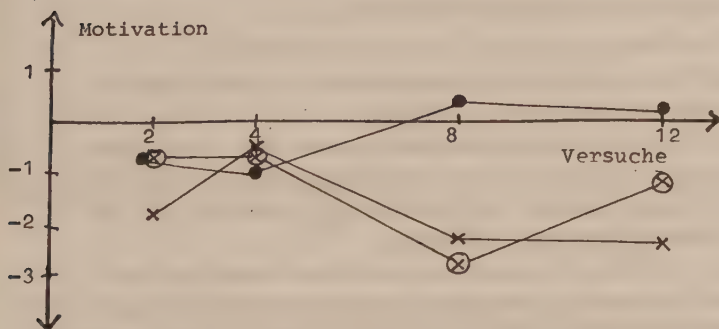
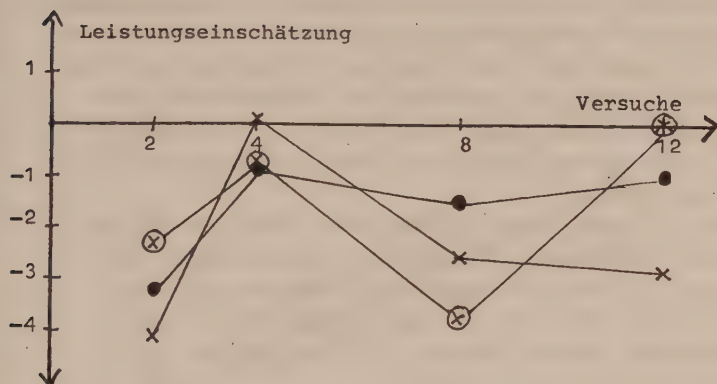
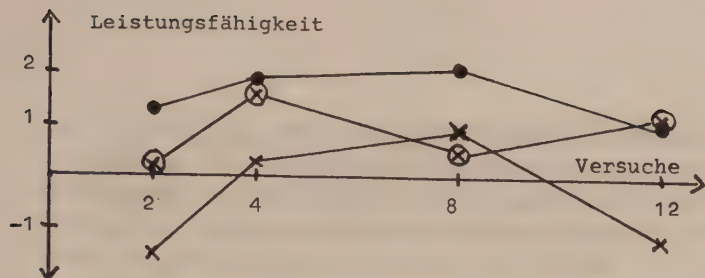


Abb. 17 a-c: Verlauf der Mittelwertdifferenzen von Leistungsfähigkeit (oben), Leistungseinschätzung (mitte) und Motivation (unten) zu Versuch "-1" über die gesamte Versuchsdauer

x — x Gruppe I (Placebo-Placebo)
 ⊗ — ⊗ Gruppe II (Prazepam-Placebo)
 ● — ● Gruppe III (Placebo-Prazepam)

deren Verlauf. Es zeigt sich, daß die Probanden der Gruppe III ihre körperliche Leistungsfähigkeit allgemein höher einschätzen als die Probanden der anderen Gruppen. Während bei Gruppe I die Leistungsfähigkeit am Tag "12" absinkt, bleibt sie bei Gruppe II und III hoch. Auch schwanken in Gruppe II und III die Werte nicht so stark von Versuch zu Versuch wie bei der anderen Gruppe. Nach dem U-Test nach W-M-W lassen sich aber sowohl für die Leistungsfähigkeit als auch für die eigene Leistungseinschätzung keine signifikanten Unterschiede nachweisen. Auffallend ist allerdings, daß alle P. ihre Leistung im Vergleich zum vorhergehenden Versuch schlechter einschätzen, als sie in Wirklichkeit ist, denn die Reaktionszeiten verbessern sich von Versuch zu Versuch.

Gruppe III zeigt einen besonderen Anstieg der Motivation ab dem Versuch "8", während sich die Werte von Gruppe I und II nicht wesentlich unterscheiden. Für den Tag "8" läßt sich mit dem U-Test von W-M-W ein Unterschied zwischen Gruppe II und III finden, allerdings nur auf dem 20%-Niveau.

d) Subjektives Anstrengungsgefühl

Auf der Thermometerskala sollten die Probanden das Gefühl der subjektiven Beanspruchung für den jeweils vorangegangenen Versuch angeben.

Die Skala wurde folgendermaßen ausgewertet: Für jeden Probanden ergaben sich pro Versuchsviertel verschiedene Beanspruchungswerte, die während der Versuchstage mit Medikamenteneinnahme schwankten.

Da ein linearer Zusammenhang zwischen Dauer des Versuchs und Beanspruchungsgefühl zu bestehen scheint, wurde die Korrelation zwischen den beiden Größen untersucht. Nach der Methode der kleinsten Quadrate wurden die Beanspruchungswerte zu jedem Versuchsviertel ermittelt. Der Anstieg der Regressionsgeraden für jeden Probanden

ist in Tabelle 10 (s. A 13) angegeben. Die Steigungen wurden nach dem U-Test von W-M-W verglichen.

Es ergaben sich für Gruppe II und III größere Steigungen als für Gruppe I, die jedoch nicht signifikant waren (s. Abb. 18).

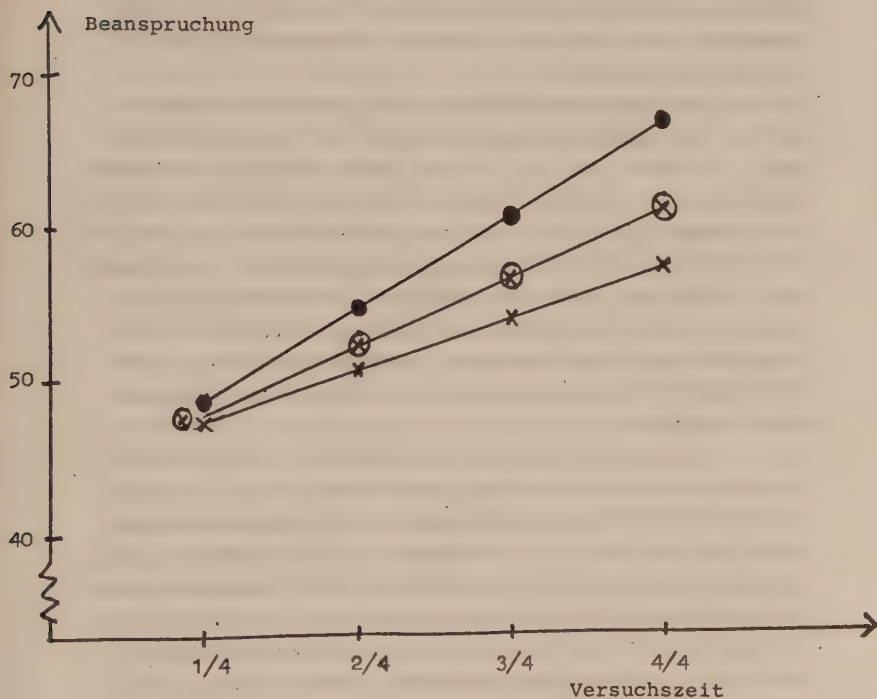


Abb. 18: Mittleres subjektives Beanspruchungsgefühl im Verlauf der Versuche mit Medikamenteneinnahme

- x — x Gruppe I (Placebo-Placebo)
- ⊗ — ⊗ Gruppe II (Prazepam-Placebo)
- — ● Gruppe III (Placebo-Prazepam)

8. DISKUSSION

Ein Anstieg der motorischen Reaktionszeit läßt sich wahrscheinlich sicherer beurteilen, wenn der in diesem Versuch vorhandene Lerneffekt - vermutlich durch neuronale Bahnung verursacht - beseitigt wird. Dazu sind mindestens 4 Vorversuche im Zeitraum von 8 Tagen notwendig. Es könnte aber auch im Sinne eines Motivationsabfalls nach mehreren Vorversuchen die motorische Reaktionszeit ansteigen und so einen falschen Medikamenteneinfluß vortäuschen.

Bei der mentalen Reaktion, bei der Signalformen (Buchstaben) unterschieden werden mußten, ist ein Lerneffekt nicht so leicht möglich, da bei jeder Reaktion ein erneutes spezifisches Wahrnehmen und Umschalten notwendig ist, so daß Bahnung nur bis zu einem gewissen Grad möglich ist. Die motorische Reaktion dagegen mußte nur auf eine Signalform (stets gleicher Ton) erfolgen. Die Verbesserung in Gruppe I könnte mit einer größeren Aufnahme- und Merkfähigkeit, und damit verbunden, einem Erlernen von Buchstabenreihenfolgen erklärt werden, die bei Prazepameinnahme wegfällt.

Die Zahl der Lesefehler ist anscheinend eine persönliche Konstante, von Intelligenz und Schnelligkeit abhängig, da sie teilweise große individuelle Unterschiede aufweist. Sie wird durch Prazepam nicht beeinflusst. Vielleicht sollte man hier unterscheiden zwischen einer mehr automatischen Arbeit am Bildschirm, wie z.B. in der Verwaltung oder bei der Überwachung, und einer aktiven Arbeit, wie z.B. beim Programmieren eines Computers. Es könnte sein, daß bei einer schweren mentalen Arbeit doch ein Medikamenteneinfluß bemerkbar ist. Das läßt sich mit dieser Untersuchung nicht ausschließen.

Ein nicht signifikanter Anstieg der Pulsrate muß nicht unbedingt auf eine fehlende Beanspruchung hinweisen, da die Herzfrequenz als Maß für die mentale Beanspruchung umstritten ist (s. 2.4.) oder aber durch die vegetative Beeinflussung von Prazepam ausgeglichen wird.

Die Tatsache, daß die P. mit abendlicher Prazepameinnahme ab dem 8. Einnahmetag schwerer aufstehen als die anderen P., könnte ein Hinweis auf eine beginnende Kumulation sein, was bei einer Halbwertszeit von 78h nicht von der Hand zu weisen ist. Bei Dauermedikation wäre dann eine Dosisreduktion nach mehreren Einnahmetagen zu empfehlen bzw. ein längeres Intervall zwischen den Einnahmen nötig.

Der Prazepameinfluß auf die Psyche ist bei abendlicher Einnahme am größten. Die Wirkung tritt also erst nach einigen Stunden auf, was mit den in den pharmakologischen Studien gemachten Erfahrungen übereinstimmt (s. 5.2.). Anscheinend tritt die myotonolytische Wirkung im Gegensatz zur sedativen sehr rasch nach der Einnahme auf (die mot. Reaktionszeit verschlechtert sich innerhalb eines Versuchs vor allem nach der morgendlichen Einnahme).

Das stärkere Gefühl der Beanspruchung, das vor allem die P. mit abendlicher Einnahme nach kurzer Versuchszeit hatten, kann allerdings zu einem Gefühl des "Überfordertseins" führen, auch wenn die Leistung objektiv nicht absinkt. Das ständige Gefühl der Überlastung führt oft zu seelischen Störungen, die sich in psychosomatischen Krankheiten äußern können und meist auch einen organischen Schaden zur Folge haben. Andererseits ist der Prazepameinfluß bei morgendlicher Einnahme größer. Es muß also je nach Art der Tätigkeit am Bildschirm und je nach Arbeitszeit (Früh- oder Spätschicht) entschieden werden, welcher Medikationszeitpunkt am günstigsten ist.

9. ZUSAMMENFASSUNG

Die vorliegenden Versuche über den Einfluß von Prazepam auf Arbeiten am Bildschirm wurden unter zwei Aspekten durchgeführt:

1. Beeinflußt Prazepam die motorische Reaktionszeit, die mentale Verarbeitungszeit, die Fehlerrate beim Lesen von sinnfreien Buchstabengruppen, die Pulsrate, das Schlafverhalten, die subjektive Befindlichkeit und das subjektive Beanspruchungsgefühl bei einer Modellarbeit mit motorischen und visuellen Belastungsgrößen?
2. Wirkt sich ein unterschiedlicher Zeitpunkt der Medikamenteneinnahme auf die unter 1. genannten Parameter aus?

9.1.1. Die motorische Reaktionszeit steigt in jedem Versuch während der Arbeitsphase. Die Zunahme ist bei morgendlicher Einnahme (Gruppe II) am größten und für die Einnahmetage "4", "8", "12" statistisch signifikant ($p=0,1-0,5\%$). Ein Unterschied zu den beiden anderen Gruppen ist zwar vorhanden, kann aber nur auf dem 10%-Niveau abgesichert werden.

In der Placebogruppe I sinkt die mittlere Reaktionszeit von Tag "-1" bis Tag "4" statistisch signifikant ($p=0,5 - 0,1\%$). Es fand anscheinend hier noch ein Lernprozeß statt. Dieser Effekt wird unter Prazepam nicht mehr beobachtet. Allerdings läßt sich dieser Unterschied nur auf dem 10%-Niveau absichern. Eine Verlangsamung der motorischen Reaktion unter der Wirkung von Prazepam läßt sich demnach nicht völlig ausschließen.

9.1.2. Die mentale Reaktionszeit ändert sich nicht signifikant unter den drei Versuchsbedingungen. Unter der Einnahme von Placebo verbessert sich die mittlere Verarbeitungszeit im Laufe der Versuchszeit leicht ($p=5\%$), während sie unter Prazepamwirkung unverändert bleibt. Der Unterschied zwischen der Placebogruppe I und den beiden Verumgruppen II und III kann allerdings gerade auf dem 10%-Niveau abgesichert werden.

9.1.3. Die Fehlerrate wird von Prazepam nicht beeinflusst, sie scheint eine individuelle Konstante zu sein.

9.1.4. Die Pulsrate steigt zwar in den Verumgruppen II und III von Tag "4" an; es läßt sich aber statistisch kein Unterschied zu Gruppe I nachweisen.

9.1.5. Auf das Schlafverhalten hatte die Medikamenteneinnahme Einfluß. Die Probanden mit Verumeinnahme schliefen besser ein; die Probanden der Gruppe III (Placebo-Prazepam) waren auch noch beim Aufstehen müde.

9.1.6. In den ersten vier Einnahmetagen gaben die Probanden der Gruppe III (Placebo-Prazepam) neutralere Empfindungen an als die Probanden der anderen beiden Gruppen; diese Unterschiede gingen aber bei längerer Einnahme zurück.

9.1.7. In der Leistungseinschätzung und bei den Anstrengungssymptomen konnten keine statistischen Unterschiede festgestellt werden. Lediglich Gruppe III war ab Versuchstag "8" höher motiviert als die beiden anderen Gruppen ($p=20\%$).

9.1.8. Das subjektive Beanspruchungsgefühl stieg im Verlauf einer Arbeitsphase unterschiedlich an, wobei Gruppe III die größte Steigerung aufweist. Zwischen Gruppe I und Gruppe III ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied. Auffällig ist aber, daß Gruppe II den größeren Anstieg in der motorischen Reaktionszeit während der Arbeitsphase hat.

9.2. Der unterschiedliche Einnahmetermin wirkt sich objektiv nur auf die motorische Reaktion aus. Bei morgendlicher Gabe von Prazepam (Gruppe II) wird eine geringfügige Verlangsamung der motorischen Reaktion im Einzelversuch beobachtet. Der Unterschied zu den anderen Gruppen kann nur auf dem 10%-Niveau abgesichert werden.

Subjektiv ergaben sich bei abendlicher Prazepameinnahme Abweichungen. Die Probanden waren in ihren Empfindungen neutraler und hatten ab Tag "8" ein erhöhtes Müdigkeitsgefühl am Morgen. Sie waren ebenfalls ab Tag "8" noch immer hoch motiviert, als sich bei den anderen Gruppen schon eine gewisse Versuchsmüdigkeit einstellte.

Obwohl Gruppe III ein erhöhtes Anstrengungsgefühl angibt, schwanken ihre Leistungen nur gering, während Gruppe II in ihrer motorischen Reaktion sich verlangsamt, sich subjektiv aber nicht anders fühlt.

10. ANHANG

A 1/1

Institut Dr. Ziegler

Name (Initialen): Präparat Nr.

Alter: Datum: Uhrzeit:

Bitte gehen Sie die Fragen ohne Zögern durch und tragen Sie Ihre Antworten ein bzw. kreuzen Sie die zutreffenden Antwortpositionen an:

- Welche Erinnerung haben Sie an gestern:
eine gute ☐ schlechte ☐ keine besondere ☐
- gab es gestern für Sie ein Erlebnis:
wenn ja, welches:
am Vormittag ☐ Nachmittag ☐ Abend ☐
war es positiv ☐ negativ ☐
- Haben Sie gestern vorwiegend gearbeitet ☐ ausgeruht ☐
- Sport getrieben ☐ sich sonst körperlich - geistig entspannt ☐
- gut und viel gegessen ☐
- getrunken, was:
wieviel:
mehr ☐ oder weniger ☐ als für Sie normal
tagsüber und / oder abends ☐
- geraucht ☐ mehr ☐ weniger als sonst ☐
- Waren Sie gestern in Gesellschaft:
- bei der Arbeit ☐ in der Freizeit ☐
vormittags/mittags ☐ nachmittags ☐ abends ☐
- war die Gesellschaft langweilig ☐ anregend ☐ aufregend ☐
- Waren Sie gestern vormittags / mittags
frisch ☐ müde ☐ schwindelig / benommen ☐
- Waren Sie nachmittags
frisch ☐ müde ☐ schwindelig / benommen ☐
- Waren Sie am Abend noch
frisch ☐ müde ☐ schwindelig / benommen ☐
- Wann sind Sie zu Bett gegangen: Uhr, allein ☐
- früher als normal ☐ später als normal ☐
- haben Sie sich vor dem Einschlafen noch beschäftigt,
wie:
oder sind Sie sofort eingeschlafen ☐
- lagen Sie noch wach, haben nachgedacht ☐ oder gegrübelt ☐

A 1/2

Institut Dr. Ziegler

- Sind Sie nachts aufgewacht ☐ weil Sie zu heiß ☐
zu kalt ☐ Hunger ☐ Durst ☐ hatten
– fühlten Sie sich wach ☐ müde ☐
– wann ist Ihnen dies früher passiert:
nie ☐ selten ☐ regelmäßig ☐
- Wann sind Sie heute gegen Morgen aufgewacht, ca. Uhr
– waren Sie noch müde ☐ gliederlahm ☐ frisch ☐
– haben Sie sich nochmals herumgedreht ☐ öfter ☐
– ist dies für Sie normal ☐ oder eher sehr ungewöhnlich ☐
- Hatten Sie das Gefühl,
tief ☐ oberflächlich ☐ geschlafen zu haben
- Woran dachten Sie nach dem Erwachen zuerst:
– zeitlich zurückliegend ☐ oder vorausschauend ☐
- Hat es Sie aus dem Bett getrieben ☐ eventuell mit einem Gedanken
an:
- Wie sind Sie heute morgen aufgestanden:
– tatenfroh ☐ der Pflicht genügend ☐ um zum WC zu gehen ☐
- Fühlten Sie sich nach dem Aufstehen
– frisch ☐ oder eher noch schlafbedürftig ☐
- Gedenken Sie, heute früher zu Bett zu gehen als gestern ☐
sogar früher als für Sie üblich ☐

Vitalfunktionen (vom Arzt auszufüllen)

Blutdruck (syst. / diast.): /

Pulsfrequenz:

A 2

Proband ...

Versuch

Bitte füllen Sie diesen Fragebogen zügig aus!

Ich habe

Kopfschmerzen	2	1	0	1	2	keine Kopfschmerzen
Handgelenksschmerzen	2	1	0	1	2	keine Handgelenksschm.
feuchte Hände	2	1	0	1	2	trockene Hände
Augenschmerzen	2	1	0	1	2	keine Augenschmerzen
tränenende Augen	2	1	0	1	2	trockene Augen
mehr Fehler gemacht als beim letzten Mal	2	1	0	1	2	weniger Fehler gemacht als beim letzten Mal
langsamer reagiert als letztes Mal	2	1	0	1	2	schneller reagiert als letztes Mal

Ich fühle mich

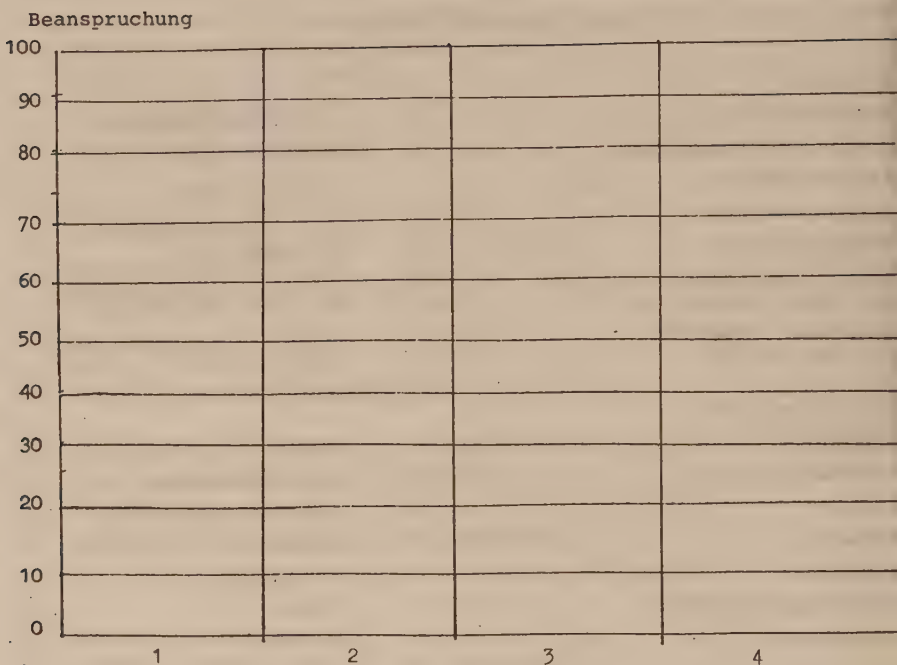
nervös	2	1	0	1	2	ruhig
leistungsschwach	2	1	0	1	2	leistungsfähig
lustlos	2	1	0	1	2	unternehmungslustig
traurig	2	1	0	1	2	munter
gespannt	2	1	0	1	2	entspannt
erholungsbedürftig	2	1	0	1	2	erholt
verausgabt	2	1	0	1	2	frisch

Die Arbeit

braucht große Willenskraft	2	1	0	1	2	braucht keinen Willen
strapaziert meine Geduld	2	1	0	1	2	macht mich ruhig
ist anstrengender als letztes Mal	2	1	0	1	2	ist leichter als letztes Mal
ist eintönig	2	1	0	1	2	ist interessant
ist schwierig	2	1	0	1	2	ist leicht
pumpt mich aus	2	1	0	1	2	macht mir gar nichts aus

Versuch

Proband

Gefühl der Beanspruchung:

Bitte fühlen Sie die Skala so aus:

Machen Sie für jeden Abschnitt des Versuchs in ein Kästchen ein Kreuz, je nachdem wie stark sie sich in diesem Versuchsteil beansprucht gefühlt haben.

(0=nicht beansprucht

100=maximal beansprucht)

A 4

Gruppe	Versuch	Mittelwert					Änderung				
		- 1	2	4	8	12	-1	2	4	8	12
I	Mittelwert:	413	379	361	357	356	0	12,6	19,4	24	38
	Fehler	%	8	10	10	11	18	14	10	8.	10.
II	Mittelw.	497	487	473	474	451	2	0	53	54	50
	Fehler	%	7	8	13	14	12	11	10	13	13
III	Mittelw.	509	497	517	505	303	- 14	5	12	24	44
	Fehler	%	20	36	42	40	31	10	10	19	21

Tab. 1: Mittelwerte der motorischen Reaktionen der Gruppen I, II und III an den verschiedenen Versuchstagen sowie die Änderung der Reaktionszeit im Laufe des Versuchs in ms
(Fehler = Fehler des Mittelwerts)
(.p=5%, .. p=1%, ... p=0,5%,p=0,1%)

A 5

		-1	2	4	8	12
I	-1		$-34 \pm 8 \dots$	$-51 \pm 9 \dots$	$-56 \pm 10 \dots$	$-54 \pm 10 \dots$
	2			$-19 \pm 7 \dots$	$-22 \pm 8 \dots$	$-31 \pm 5 \dots$
	4				-4 ± 4	-5 ± 7
	8					-1 ± 6
	12					
II	-1		-14 ± 6	$-24 \pm 9 \dots$	-24 ± 13	$-46 \pm 14 \dots$
	2			-13 ± 7	-13 ± 10	$-31 \pm 12 \dots$
	4				0 ± 10	23 ± 10
	8					$-23 \pm 6 \dots$
	12					
III	-1		-12 ± 20	51 ± 53	-4 ± 42	2 ± 40
	2			20 ± 30	9 ± 37	6 ± 34
	4				-13 ± 9	-14 ± 11
	8					-2 ± 9
	12					

Tab. 2: Differenz der mittleren motorischen Reaktionszeit an den verschiedenen Versuchstagen (Paarvergleich)
oben: Gruppe I (Placebo-Placebo)
mitte: Gruppe II (Prazepam-Placebo)
unten: Gruppe III (Placebo-Prazepam)
(. p=5%, .. p=1%, ... p=0,5%, p=0,1%)

A 6

Gruppe	Versuch	Mittelwert					Änderung				
		- 1	2	4	8	12	- 1	2	4	8	12
I	Mittelw.	840	834	800	793	793	-6	18	-18	-20	41
	Fehler	%	11	16	13	14	20	25	20	20	19
II	Mittelw.	860	850	831	860	840	- 20	- 21	12	13	14
	Fehler	%	10	19	15	20	25	27	8	15	16
III	Mittelw.	831	825	833	819	843	- 37	-18	33	33	8
	Fehler	%	20	22	28	30	23	30	24	16	21

Tab. 3: Mittelwerte der mentalen Verarbeitungszeit
der Gruppen I, II und III an den verschie-
denen Versuchstagen sowie die Änderung der
Zeit im Laufe des Versuchs in ms.

Gruppe I (Placebo-Placebo)

Gruppe II (Prazepam-Placebo)

Gruppe III (Placebo-Prazepam)

(Fehler = Fehler des Mittelwerts)

A 7

		-1	2	4	8	12
I	-1		-7 ± 12	-41 ± 16	-47 ± 13	-48 ± 14
	2			-26 ± 15	-26 ± 10	-27 ± 16
	4				1 ± 9	0 ± 11
	8					-1 ± 12
	12					
II	-1		-11 ± 10	-29 ± 19	0 ± 16	-26 ± 19
	2			-19 ± 14	$+10 \pm 10$	-10 ± 16
	4				29 ± 12	6 ± 9
	8					-23 ± 13
	12					
III	-1		-6 ± 21	$+2 \pm 22$	-13 ± 29	13 ± 31
	2			8 ± 12	-7 ± 24	15 ± 14
	4				-5 ± 18	7 ± 20
	8					22 ± 29
	12					

Tab. 4: Differenz der mittleren mentalen Verarbeitungszeit an den verschiedenen Versuchstagen (Paarvergleich)
oben: Gruppe I (Placebo-Placebo)
mitte: Gruppe II (Prazepam-Placebo)
unten: Gruppe III (Placebo-Prazepam)
(. p=5%, .. p=1%, ... p=0,5%, p=0,1%)

A 8

Gruppe	Versuch	Mittelwert				
		- 1	2	4	8	12
I	Mittelw.	11,8	11,5	8,7	8,9	10,7
	Fehler	%	1,7	1,2	1,0	1,3
II	Mittelw.	13,3	13,0	11,7	13,8	10,5
	Fehler	%	1,2	2,2	1,3	1,2
III	Mittelw.	12,1	11,1	13,0	13,2	13,1
	Fehler	%	1,5	1,8	2,0	2,2

Tab. 5: Lesefehler der Gruppen I, II und III an den verschiedenen Versuchstagen

A 9

		-1	2	4	8	12
I	-1		$-0,3\pm1,7$	$-3,1\pm1,2$.	$-2,9\pm1,0$..	$-1,1\pm1,3$
	2			$+2,8\pm0,9$..	$+2,6\pm1,3$	$0,9\pm3,9$
	4				$0,1\pm0,9$	$-2,0\pm1,4$
	8					$-2,2\pm0,8$.
	12					
II	-1		$-0,2\pm1,2$	$-1,5\pm2,2$	$+0,6\pm1,3$	$-2,7\pm1,2$
	2			$4,2\pm1,2$	$-0,9\pm4,2$	$+2,5\pm2,3$
	4				$-5,1\pm1,0$.	$-1,7\pm2,0$
	8					$3,3\pm1,4$.
	12					
III	-1		$-1,0\pm1,5$	$0,5\pm1,9$	$1,1\pm2,0$	$1,0\pm2,2$
	2			$-1,9\pm2,0$	$-2,0\pm3,3$	$-2,0\pm2,8$
	4				$-0,2\pm2,2$	$-0,1\pm1,9$
	8					$+0,2\pm1,4$
	12					

Tab. 6: Fehlerdifferenz zwischen den einzelnen Versuchstagen (Paarvergleich)

oben: Gruppe I (Placebo-Placebo)

mitte: Gruppe II (Prazepam-Placebo)

unten: Gruppe III (Placebo-Prazepam)

(. p=5%, .. p=1%, ... p=0,5%, p=0,1%)

		-1	2	4	8	12
I	Anfang Ruhe	85,0 ±1,2	87,7 ±0,9	83,8 ±2,5	85,3 ±2,1	83,7 ±2,4
	Anfang Arbeit	81,0 ±0,7	84,8 ±0,9	78,2 ±1,2	81,0 ±2,3	80,6 ±1,9
	Pulsdiff. Arbeit	-1,2 ±1,4	-3,2 ±0,7	-2,2 ±1,8	0,3 ±1,3	1,0 ±0,8
	Ende Arbeit	79,8 ±0,7	81,6 ±1,3	78,2 ±1,2	81,3 ±2,9	79,6 ±1,7
	Ende Ruhe	81,7 ±0,9	80,9 ±1,6	79,7 ±1,9	81,1 ±1,9	80,2 ±1,6
	Arbeitspuls- End Ruhepuls	-1,94 ±1,47	0,66 ±7,4	-1,55 ±1,6	0,15 ±3,00	-0,53 ±4,97
II	Anfang Ruhe	78,8 ±2,7	78,6 ±3,3	78,2 ±4,1	81,6 ±3,8	77,6 ±2,4
	Anfang Arbeit	74,9 ±2,1	75,6 ±3,0	72,7 ±3,3	77,5 ±2,9	75,2 ±3,0
	Pulsdifferenz Arbeit	-1,5 ±4,0	-0,8 ±1,6	+0,2 ±1,0	+0,6 ±1,3	+1,2 ±1,4
	Ende Arbeit	73,4 ±2,1	74,8 ±2,9	73,9 ±2,8	78,1 ±3,4	76,4 ±2,5
	Ende Ruhe	77,2 ±2,9	77,2 ±2,7	73,4 ±7,3	78,6 ±3,7	74,1 ±2,2
	Arbeitspuls- End Ruhepuls	-3,7 ±2,6	-2,8 ±2,2	+0,5 ±8,0	-0,5 ±7,3	+2,4 ±1,6
III	Anfang Ruhe	78,7 ±1,1	77,7 ±2,1	79,9 ±4,8	87,7 ±2,6	84,1 ±2,0
	Anfang Arbeit	74,2 ±0,5	74,4 ±2,1	73,3 ±2,8	83,9 ±2,6	83,0 ±2,2
	Pulsdifferenz Arbeit	+1,2 ±1,0	+1,3 ±1,0	+1,7 ±0,8	-0,9 ±1,2	-3,6 ±3,0
	Ende Arbeit	75,4 ±0,5	75,7 ±2,0	75,0 ±2,5	83,0 ±2,3	79,4 ±2,1
	Ende Ruhe	75,0 ±1,0	74,7 ±2,2	77,5 ±2,7	83,7 ±2,3	80,6 ±2,2
	Arbeitspuls End Ruhepuls	+0,5 ±8,1	+1,0 ±1,9	-2,4 ±2,0	-0,6 ±7,2	-0,6 ±6,0

Tab. 7: Pulsraten vor, im und nach dem Versuch der Gruppen
 oben: Gruppe I (Placebo-Placebo)
 mitte: Gruppe II (Prazepam-Placebo)
 unten: Gruppe III (Placebo-Prazepam)

A 11

		-1	2	4	8	12
I	-1		3,4 ₊ 1,1	-1,1 ₊ 1,5	0,8 ₊ 2,5	0,3 ₊ 2,0
	2			-4,5 ₊ 1,7	-2,6 ₊ 2,9	-3,1 ₊ 2,0
	4				1,9 ₊ 2,6	1,4 ₊ 2,4
	8					-0,5 ₊ 2,9
	12					
		-1	2	4	8	12
II	-1		0,8 ₊ 2,5	-8,8 ₊ 2,8	3,6 ₊ 3,5	1,7 ₊ 2,3
	2			-1,9 ₊ 2,9	2,6 ₊ 4,2	0,6 ₊ 2,6
	4				4,5 ₊ 2,3	2,5 ₊ 1,7
	8					-2,0 ₊ 2,4
	12					
		-1	2	4	8	12
III	-1		3,3 ₊ 2,1	-0,7 ₊ 2,6	8,7 ₊ 2,3	5,6 ₊ 1,8
	2			-4,0 ₊ 3,5	5,3 ₊ 3,4	2,3 ₊ 3,2
	4				9,3 ₊ 3,1	6,3 ₊ 1,9
	8					-3,1 ₊ 1,8
	12					

Tab. 8: Differenzen der mittleren Arbeitspulsraten
an den verschiedenen Versuchstagen
oben: Gruppe I (Placebo-Placebo)
mitte: Gruppe II (Prazepam-Placebo)
unten: Gruppe III (Placebo-Prazepam)
(. p=5%, .. p=1%, ... p=0,5%, p=0,1%)

		Leistungs- fähigkeit				Leistungs- einschätzung				Motivation			
Versuch		2	4	8	12	2	4	8	12	2	4	8	12
I	$\bar{x}$	-1,5	0,3	0,9	-1,2	-4,1	0,1	-2,6	-2,9	-1,8	-0,5	-2,3	-2,4
	F	2,09	1,46	2,05	2,26	1,35	1,49	1,55	1,46	1,54	1,05	1,57	1,97
II	$\bar{x}$	0,2	1,6	0,5	1,2	-2,3	-0,7	-3,8	0	-0,7	-0,7	-2,8	-1,2
	F	0,77	0,79	0,99	1,95	1,66	1,79	1,3	2,07	0,89	1,3	1,08	1,53
III	$\bar{x}$	1,3	1,8	2,1	1,1	-3,2	-0,8	-1,5	-0,9	-0,7	-1,0	0,4	0,2
	F	1,69	1,52	1,89	2,22	1,67	1,89	1,47	1,0	1,28	0,87	1,47	0,98

Tab. 9: Mittelwerte ($\bar{x}$) und Mittelwertfehler (F)
der Differenzen der jeweils aufgelisteten
Versuche zu "-1"
links: Leistungsfähigkeit
mitte: Leistungseinschätzung
rechts: Motivation
oben: Gruppe I (Placebo-Placebo)
mitte: Gruppe II (Prazepam-Placebo)
unten: Gruppe III (Placebo-Prazepam)

A 13

I	Proband	1	6	10	12	13	18	20	23	27	30
	Steigung	3,5	-2,25	4,75	5,25	3,625	3,75	4,5	6,0	3,75	0
II	Proband	2	3	8	16	17	21	22	25	29	31
	Steigung	1,0	16,75	7,75	7,25	2,25	2,75	0,75	0,25	2,0	3,0
III	Proband	4	5	9	11	15	19	24	26	28	32
	Steigung	16,0	5,25	0,25	0,75	6,125	0,75	4,5	0	12,0	9,25

Tab. 10: Steigungen der Regressionsgeraden aller Probanden
über alle Einnahmetage (Thermometerskala der sub-
jektiven Anstrengung)
oben: Gruppe I (Placebo-Placebo)
mitte: Gruppe II (Prazepam-Placebo)
unten: Gruppe III (Placebo-Prazepam)

LITERATURVERZEICHNIS

- 1) ABRAM, W.P., ALLAN, J.P. and RODDIE, I.C.:
The effect of pain on human sweating
J.Physiol. (London) 235 (1973):
S. 741 - 747
- 2) ANDREASSI, J.L.: Effects of induced muscle tension and
auditory stimulation on tachistoscopic
perception
Percept.mot.Skills 20 (1965):
S. 829 - 841
- 3) ARNOLD, W.: Angewandte Psychologie
Urban-Taschenbücher
Verlag W. Kohlhammer, Stuttgart 1970
- 4) ASCHOFF, J.: Circadiane Periodik als Grundlage des
Schlaf-Wach-Rhythmus
aus: Ermüdung, Schlaf und Traum
Hrsg.W.Baust
Fischer Taschenbuch-Verlag, Stuttgart 1970
- 5) BAUST, W.: Phänomenologie des Schlafes
aus: Ermüdung, Schlaf und Traum
Hrsg.W.Baust
Fischer Taschenbuch-Verlag, Stuttgart 1970
- 6) BLITZ, P.S., HOGSTRATEN, J. and MULDER, G.:
Mental load, heart rate and heart
rate variability
Psychol. Forsch. 33 (1970):
S. 277 - 288
- 7) BÖHME, K.: Demetrin[®](Prazepam) in der klinischen
Therapie
aus: Münchner Med. Wochenschrift 46 (1973):
S. 2103 - 2106
- 8) BORNEMANN, E.: Untersuchungen über den Grad der
geistigen Beanspruchung
Arbeitsphysiol. 12 (1942/43):
S. 142 - 191

- 9) BOUMA, H. and BAGHUIS, L.C.J.:
Hippus of the pupil: Periods of
slow oscillations of unknown origins
Vision Res. 11 (1971):
S. 1345 - 1351
- 10) BOUMA, H. and VAN DUN, J.J.A.M.:
Steady state reactions of the pupil:
A note on the operational definition
IPO Ann.Progr.Rep. 5 (1970):
S. 149 - 152
- 11) BROWN, J.D. and POULTON, E.C.:
Measuring the Spare "Mental Capacity"
of Car Drivers by a Subsidiary Task
Ergonomics 4 /1 (1961):
S. 35 - 40
- 12) BRUCK, J. und TSCHABITSCHER, H.:
Offene klinische Prüfung von
7-Chlor-1-(Cyclopropylmethyl)-1,3-
dihydro-5-phenyl-2H-1,4 benzodiazepin-2-on
(Prazepam) in der Indikation als Tranqui-
lizer und Antispastikum
Der Nervenarzt 10 (1973):
S. 547 - 549
- 13) CORNSWEET, T.N.: Visual perception
Acad. Press New York - London 1971
- 14) CLAUSS, G. und EBNER, H.:
Grundlagen der Statistik
H. Deutsch-Verlag, Frankfurt a.M. und
Zürich 1970
- 15) DICARLO, F.J., VIAU, J.-P., EPPS, J.E. and HAYNES, L.J.:
Biotransformation of Prazepam in Man
Annals of the New York Academy of
Sciences 179 (1971):
S. 487 - 492
- 16) DICARLO, F.J., VIAU, J.-P., EPPS, J.E. and HAYNES, L.J.:
Prazepam Metabolism by Man
Clinical Pharmacol. and Therapeutics
11/6 (1970):
S. 890 - 897

- 17) EPSTEIN, S. and CLARKE, S.:
Heart rate and skin conductance during
experimentally induced anxiety: Effects
of anticipated intensity of noxious
stimulation and experience
J. Exp. Psychol. 84 (1970):
S. 105 - 112
- 18) FABRE, L.F., MC LENDON, D.M. and MALLETTE, A.:
A Double-Blind Comparison of Prazepam
with Diazepam, Chlorazepate Dipotassium
and Placebo in Anxious Out-Patients
Int. Med. Research 7 (1979):
S. 147 - 151
- 19) GANONG, W.F.: Medizinische Physiologie, 3. Auflage
übersetzt und bearbeitet von W. Auerswald
Springer-Verlag Berlin, Hdlbg, New York 1974
- 20) GOLDWATER, B.C.: Psychological significance of pupillary
movements
Psychol. Bull. 77 (1972):
S. 340 - 355
- 21) GRANDJEAN, E.: Physiologische Arbeitsgestaltung
Ott-Verlag, Thun und München 1963
- 22) GRIMM, W.: Untersuchung zur Bewegungssehschärfe
Diplomarbeit
Institut für med. Optik der Univ. München 1960
- 23) HENTSCHEL, H. und EHER, A.:
Arbeitspsychologie
aus: Handbuch der gesamten Arbeitsmedi-
zin, Band V,
Urban und Schwarzenberg München 1971
- 24) HESS, E.H. and POLT, J.M.:
Pupil size as related to interest value
of visual stimuli
Science 132 (1960): S. 349 - 350
- 25) HETTINGER, Th.: Angewandte Ergonomie
Bartmann-Verlag, Frechen 1970

- 26) HOYOS, C.: Arbeitspsychologie
Urban-Taschenbuch Stuttgart 1974
- 27) KEIDEL, D.: Kurzgefaßtes Lehrbuch der Physiologie
Georg-Thieme-Verlag Stuttgart 1973
- 28) KIRCHHOFF, H.W.: Effects of demetrin on circulation
Internat. Symposium f. klin. Pharmakol. 12
(1975): S. 152 - 157
- 29) KLINGER, W.: Die Objektivierung des Einflusses von
Belastung und Beanspruchung auf einen
Informationsaufnahme-prozeß des Menschen mit
Hilfe von akustisch evozierten Potentialen
Dissertationsarbeit, Institut für Arbeits-
physiologie der TU München 1972
- 30) KÖLLE, E.V.: Zur Pharmakokinetik nach oraler Gabe von
Prazepam
Fortschritte der Medizin 22 (1981):
S. 874 - 879
- 31) KOEPCHEN, H.P.: Kreislaufregulation
aus: Physiologie des Menschen
Hrsg. GAUER, KRAMER, JUNG, Band 3
Urban und Schwarzenberg München,
Berlin, Wien 1972
- 32) KOUFEN, H., SCHULTE, P.W. und CONSRUCH, U.:
Stationäre Behandlung neurotischer und
erlebnisreaktiver Krankheitsbilder mit
einem neuen Benzodiazepin-Derivat
Med. Klinik 68 (1973):
S. 1701 - 1705
- 33) KRUEGER, H.: Experimentelle Untersuchungen zur Beur-
teilung verschiedener Schriftarten
Habilitationsschrift am Institut für Ar-
beitsphysiologie der TU München 1974
- 34) KRUEGER, H. und MÜLLER-LIMMROTH, W.:
Arbeiten mit dem Bildschirm - aber richtig
Hrsg. Bayr. Staatsministerium für Arbeit
und Sozialordnung, München 1979

- 35) LEHMANN, G.: Praktische Arbeitsphysiologie
Thieme-Verlag Stuttgart 1962
- 36) MALSCH, U.: Klinische Prüfung des neuen Tranquilizers
Demetrin®
Therapiewoche 23 (1973):
S. 3790 - 3797
- 37) MC LEAN, P.D.: Psychosomatic disease and the "visceral
brain": Recent developments bearing on
the Paper theory of emotion
Psychosom. Med. 11 (1949):
S. 338 . 355
- 38) MÜLLER-LIMMROTH, W. und SCHWALM, E.:
Versuch einer algopupillometrischen
Bestimmung analgetischer Pharma-
Wirkungen auf den Menschen
Klin. Wochenschrift 42 (1964):
S. 457 - 458
- 39) MÜLLER-LIMMROTH, W.:
Ermüdung und Versagen vom physiologischen
Standpunkt
Hefte zur Unfallheilkunde 102 (1970):
S. 216 - 231
- 40) MÜLLER-LIMMROTH, W.:
Berufsberatung aus arbeitsphysiologischer
Sicht
Byk Gulden, Pharmazeutika Konstanz 1972
- 41) MÜLLER-LIMMROTH, W. und KLINGER, K.:
Veränderungen evozierter Potentiale
während verschiedener mentaler Be-
lastungssituationen
Wehrmed. Monatsschr. 16 (1972):
S. 331 - 337
- 42) MÜLLER-LIMMROTH, W.:
Neurophysiologische Aspekte der Monotonie
Zeitschrift f. Arbeitswissensch. 3 (1975):
S. 151 - 157

- 43) ÖSTBERG, O.: Zur Typologie der circadianen Phasenlage
aus: Biologische Rhythmen und Arbeit
Hrsg. G. Hildebrandt
Springer-Verlag Berlin New York 1976
- 44) OSSWALD, J.: Sleeping and Waking
Elsevier Publishing Company
Amsterdam New York 1972
- 45) PALMER, J.D.: Sleep-Wakefulness Rhythms
aus: An Introduction to Biological Rhythms
Adademic Press New York 1976
- 46) PATTON, G.W.R.: Tachistoscopic recognition thresholds
as a function of arousal level
J. Exper.Psychol. 78/2 (1968):
S. 354 - 356
- 47) QUAST, U.: Zum molekularen Wirkungsmechanismus
der Benzodiazepine
Fortschritte der Medizin 20 (1981):
S. 788 - 794
- 48) RECKE, A.: Therapeutische Erfahrungen mit dem
neuen Benzodiazepin-Derivat Demetrin®
Fortschritte der Medizin 20-21 (1974):
S. 871 - 873
- 49) REED, S.K.: Psychological Process in Pattern
Recognition
Acad. Press New York-London 1973
- 50) ROBINCHAUD, R.C., GYLYS, J.A., SLEDGE, K.L. and
HILLYARD, J. W.: The Pharmacology of Prazepam -
a new Benzodiazepine Derivate
Arch. internat. Pharmacodyn 185 (1970):
S. 213 - 227
- 51) ROLAND, B.C.: Eye-movements of stutterers and non-
stutterers during silent, oral and
choral reading
Percept. mot. Skills 35 (1972):
S. 297 - 298

- 52) SACHS, L.: Angewandte Statistik
Springer-Verlag Berlin Heidelberg
New York 1974
- 53) SAYERS, B. McA.: Analysis of heart rate variability
Ergonomics 16 (1973):
S. 17 - 32
- 54) SCHAEFFER, H. und BLOHMKE, M.:
Sozialmedizin
Georg-Thieme-Verlag Stuttgart 1972
- 55) SCHALLECK, W., SCHLOSSER, W. and RANDALL, L.O.:
Recent developments in the pharmacology
of benzodiazepines
Adv. Pharmacol. and Chemother. 10 (1972):
S. 120 - 183
- 56) SCHMIDT, R.F. und THEWS, G.:
Physiologie des Menschen, 20. Auflage
Springer-Verlag Berlin Heidelberg
New York 1980
- 57) SCHMIDTKE, H.: Ergonomie 1
Grundlagen menschlicher Arbeit und
Leistung
Carl-Hanser-Verlag München 1973
- 58) SCHOBER, H.: Das Sehen Band 1 4. Auflage 1970
und Band 2 3. Auflage 1964
VEB-Verlag Leipzig
- 59) SCHÖNHOFER, P.S., STOCK, K.:
Therapeutischer Einsatz von Psycho-
pharmaka
aus: Pharmakotherapie, Klinische Pharma-
kologie, Hrsg. G. Füllgraf, D. Palm
Gustav-Fischer-Verlag Stuttgart 1977
- 60) SHERROD, D.R.: Lateral eye movements and reaction
to persuasion
Perc. mot. Skills 35 (1972):
S. 355 - 358

- 61) SMOCK, C.D. and SMALL, V.H.:
Efficiency of utilization of visual
information as a function of induced
muscular tension
Perc. mot. Skills 14 (1962):
S. 39 - 44
- 62) SPERLING, G.: The information available in brief
visual presentations
Psychol. Monogr. 74 /11 1960
- 63) STEGEMANN, J.: Leistungsphysiologie
Thieme-Verlag Stuttgart 1977
- 64) STERNBACH, L.H.: The Benzodiazepine Story
Progress in Drug Res. 22
S. 229 - 266
- 65) STRASSER, H.: Beurteilung ergonomischer Fragestellungen
mit Herzfrequenz und Sinusarrhythmie
(Indikatoren von mentaler Beanspruchung
und Ermüdung)
Int. Arch. Arbeitsmed. 32 (1974):
S. 261 - 287
- 66) STRASSER, H.: Arbeitsphysiologische Untersuchungen zur
Objektivierung des Tracking-Verhaltens
und mentaler Belastung sowie deren psycho-
pharmakologische Modulierbarkeit
Dissertationsarbeit TU München 1972
- 67) STRASSER, H., MÜLLER-LIMMROTH, W. und KLINGER, K.:
Arbeitsphysiologische Untersuchungen
zur Ermittlung der menschlichen Bela-
stung im mechanisierten und automat.
Arbeitsprozeß
Institut für Arbeitsphysiol TU München 1973
- 68) VOLLMER, K.-O.: Zur pharmakokinetischen Differenzierung
von Benzodiazepinen
Fortschritte der Medizin 21 (1981):
S. 829 - 834

- 69) WARNECKE, G.: Demetrin[®] versus Placebo
Über die Wirkung von Prazepam bei
psychosomatischen und vegetativen Be-
schwerdebildern in der gynäkologischen
Sprechstunde
Therapiewoche 46 (1977):
S. 3 - 18
- 70) v. ZERSSEN, D.: Selbstbeurteilungsskalen zur Abschätzung
des "subjektiven Befundes" in psycholo-
gischen Querschnitt- und Längsschnitt-
untersuchungen
Arch. Psychiatrie - Nervenkrankheiten
217 (1973): S. 1 - 10
- 71) v. ZERSSEN, D., und KOELLER, D.M.:
Klin. Selbstbeurteilungsskalen aus dem
Münchener Psychiatr. Informationssystem
(PSYCHIS München)
Allg. Teil
Die Befindlichkeitsskalen
Beltz - Test GmbH, Weinheim 1976

Herrn Professor Dr.rer.nat.Dr.med. KRUEGER
danke ich für die Überlassung des Themas
und seine tatkräftige Unterstützung.

Außerdem danke ich auch Frau I. WACHSMANN
für ihre Mithilfe bei den Versuchen.

LEBENS LAUF

Name: Cornelia Tauber-Bachmann
geb. Tauber

geboren: 23. Juli 1955 in Bad Reichenhall

Vater: Herbert Tauber, Rechtsanwalt
Mutter: Hedwig Tauber, Studiendirektorin
geb. Vierling

Volksschule: Herbst 1961 - Sommer 1965

Gymnasium: Herbst 1965 - Januar 1972
Annette-Kolb-Gymnasium, Traunstein
Januar 1972 - Sommer 1974
Chiemgau-Gymnasium, Traunstein
1974 Abitur

Universität: WS 1974/75 bis SS 1981
Studium der Humanmedizin
an der Ludwig-Maximilian-Universität
in München
August 1976 Ärztliche Vorprüfung
März 1978 1. Teil } des
März 1980 2. Teil } Medizinischen
April/Mai 1981 3. Teil } Staatsexamens

Heirat: 21. Mai 1981 mit Werner Bachmann

